

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2005 年 1 月 6 日 (06.01.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/000839 A1(51) 国際特許分類: C07D 405/14, 405/12,
C07C 229/48, 227/16, 211/45, 209/04, 253/14, 255/49 //
C07D 307/85, 333/68, 213/81, 213/85(JP). 近藤 一彦 (KONDO, Kazuhiko) [JP/JP]; 〒5550021
大阪府大阪市西淀川区歌島 3 丁目 8 番 1 - 8 1 0
Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/009488

(74) 代理人: 河宮 治, 外 (KAWAMIYA, Osamu et al.); 〒
5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号
IMP ビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年 6 月 29 日 (29.06.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

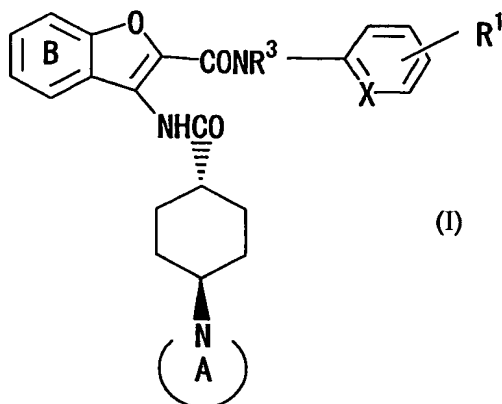
(30) 優先権データ:
特願2003-186370 2003 年 6 月 30 日 (30.06.2003) JP
特願2004-030794 2004 年 2 月 6 日 (06.02.2004) JP(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製
薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP];
〒5418505 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番
1 0 号 Osaka (JP).(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 関 雅彦 (SEKI,
Masahiko) [JP/JP]; 〒6170826 京都府長岡京市開田 4 -
3 4 - 1 3 Kyoto (JP). 吉田 真一 (YOSHIDA, Shin-
ichi) [JP/JP]; 〒6610035 兵庫県尼崎市武庫之荘 5 -
5 - 8 Hyogo (JP). 矢木 信博 (YAGI, Nobuhiro) [JP/JP];
〒6360023 奈良県北葛城郡王寺町太子 1 - 1 6 - 4
Nara (JP). 初田 正典 (HATSUDA, Masanori) [JP/JP]; 〒
5200837 滋賀県大津市中庄 2 - 1 0 - 3 4 Shiga (JP).
木村 真弓 (KIMURA, Mayumi) [JP/JP]; 〒2330012 神
奈川県横浜市港南区上永谷 4 - 1 6 - 2 5 Kanagawa添付公開書類:
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING 3-ACYLAMINO BENZOFURAN-2-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

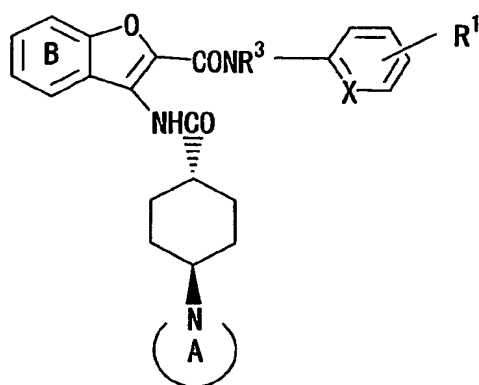
(54) 発明の名称: 3-アシルアミノベンゾフラン-2-カルボン酸誘導体の製法

(57) Abstract: An excellent process for efficiently producing a
benzofuran derivative or pyridofuran derivative or a pharmacolog-
ically acceptable salt of either, the derivatives being represented
by the general formula [I]: [I] (wherein X represents -N= or -CH=;
R¹ represents hydrogen, halogeno, lower alkyl, lower alkoxy,
cyano, or amino optionally substituted by lower alkyl; ring A
represents a nitrogenous heterocyclic group; ring B represents
an optionally substituted benzene ring or pyridine ring; and R³
represents hydrogen or lower alkyl). The derivatives are useful as
an inhibitor against an activated blood coagulation factor X.



(57) 要約:

一般式 [I] :



(式中、Xは式： $-N=$ もしくは $-CH=$ を表す。 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基を示す。環Aは、含窒素複素環式基を示す。環Bは、置換されていてもよいベンゼン環もしくはピリジン環を示す。 R^3 は水素原子もしくは低級アルキル基を示す。)

により表される、活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用なベンゾフラン誘導体もしくはピリドフラン誘導体又はそれらの薬理的に許容しうる塩の効率的で優れた製造方法を提供する。

明 細 書

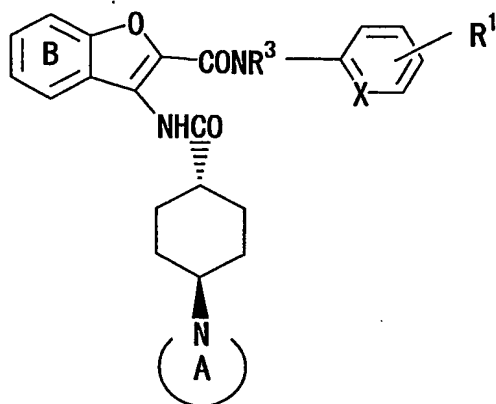
3-アシルアミノベンゾフラン-2-カルボン酸誘導体の製法

5 技術分野

本発明は、医薬、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用なベンゾフラン誘導体もしくはピリドフラン誘導体又はそれらの薬理的に許容しうる塩の製法に関する。

10 背景技術

WO 03/082847及び特願2003-84865には、医薬、特に活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な一般式〔I〕：



- 15 (式中、Xは式：-N=または式：-CH=で示される基を示す。R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基を示す。環Aは、含窒素複素環式基を示す。環Bは、置換されていてもよいベンゼン環もしくは置換されていてもよいピリジン環を示す。R²は水素原子または低級アルキル基を示す。)により表
- 20 されるベンゾフラン誘導体もしくはピリドフラン誘導体またはそれらの薬理的に許容しうる塩及びその製法が開示されている。

しかしながら、これらWO 03/082847及び特願2003-84865

に開示された製法は工程数が多いため、工程数の少ない工業的に有利な製法の開発が望まれていた。

発明の開示

- 5 本発明の目的は、活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用な新規ベンゾフラン誘導体もしくはピリドフラン誘導体又はそれらの薬理的に許容しうる塩の効率的で優れた製造方法を提供することにある。

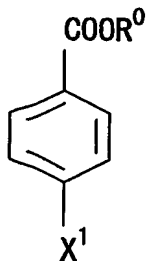
本発明者らは、課題を解決するために鋭意研究した結果、工程数の少ない工業的に優れたベンゾフラン誘導体もしくはピリドフラン誘導体又はそれらの薬理的に許容しうる塩の製法を見出し、発明を完成した。

本発明は、以下の通りである。

1.

(A)

1) - a) 一般式 [I I] :



- 15 (式中、R⁰は水素原子もしくは低級アルキル基、X¹は脱離基を表す。)

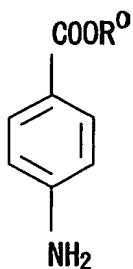
で示される化合物と一般式 [I I I] :



(式中、環Aは含窒素複素環式基を表す。)

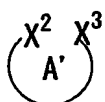
で示される化合物とを反応させるか、

1) - b) 一般式 [I V] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

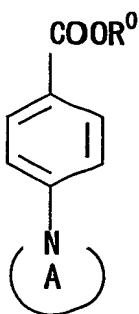
で示される化合物と一般式 [V] :



(式中、基 A' は含窒素複素環式基から窒素原子を除いた基を表し、X²及びX³は脱離基を表す。)

5. 示される化合物とを反応させ、

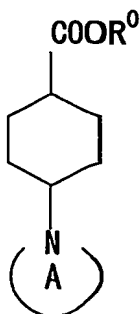
2) 得られる一般式 [V I] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

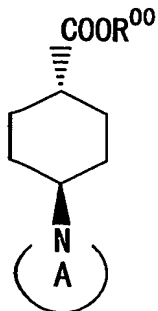
で示される化合物を接触還元し、

3) 得られる一般式 [V I I] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物の COOR^0 がカルボキシル基である場合は低級アルキルエステル化したのち異性化して一般式 [VII] :

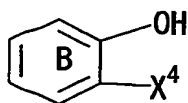


(式中、 R^0 は水素原子もしくは低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

5 で示されるトランス型化合物を得、一方、

(B)

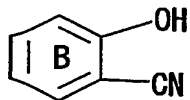
1) 一般式 [IX] :



(式中、環 B は置換されていてもよいベンゼン環もしくはピリジン環、 X^4 は脱離基を表す。)

10 で示される化合物をシアノ化し、

2) 得られる一般式 [X] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

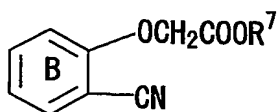
で示される化合物と一般式 [XI] :



(式中、 R^7 は水素原子またはエステル残基、 X^5 は脱離基を表す。)

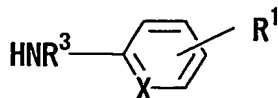
15 で示される化合物とを反応させ、

得られる一般式 [XII] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

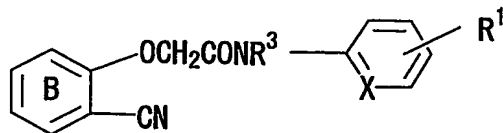
で示される化合物の R^7 がエステル残基の場合は水素原子としたのち一般式 [X I I I] :



(式中、 R^3 は水素原子もしくは低級アルキル基、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、Xは式： $-N=$ もしくは $-CH=$ を表す。)

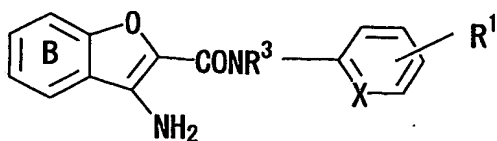
で示される化合物とを反応させ、

3) 得られる一般式 [X I V] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物を閉環させて一般式 [X V] :

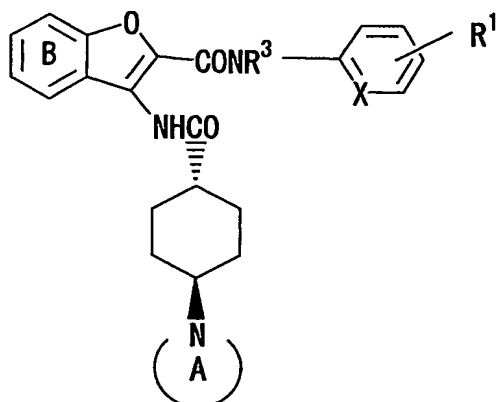


(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物を得、

(C)

化合物 [X V] と化合物 [V I I I] もしくはその反応性誘導体とを反応させることを特徴とする一般式 [I] :

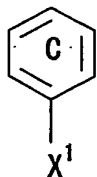


(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物またはその塩の製法。

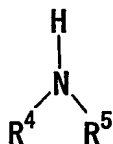
2.

5 一般式 [I I '] :



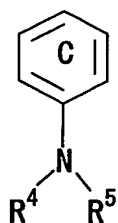
(式中、環Cは置換されていてもよい芳香族環、X¹は脱離基を表す。)

で示される化合物と一般式 [I I I '] :



(式中、式: NR⁴R⁵は置換されていてもよいアミノ基もしくは含窒素複素環式基を表す。)

10 で示される化合物とを固相に担持されたV I I I 族金属化合物存在下に反応させることを特徴とする一般式 [V I '] :

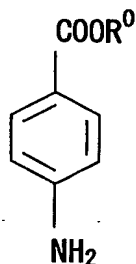


(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物の製法。

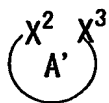
3.

一般式 [I V] :



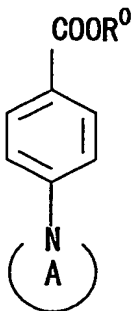
5 (式中、 R^0 は水素原子もしくは低級アルキル基を表す。)

で示される化合物と一般式 [V] :



(式中、基 A' は含窒素複素環式基から窒素原子を除いた基を表し、 X^2 及び X^3 は脱離基を表す。)

で示される化合物とを反応させることを特徴とする一般式 [V I] :

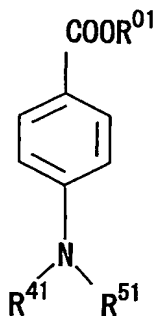


10 (式中、 R^0 は水素原子もしくは低級アルキル基、環 A は含窒素複素環式基を表す。)

で示される化合物の製法。

4.

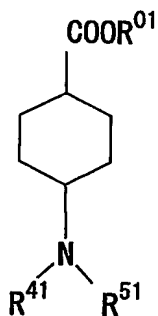
一般式 [V I''] :



(式中、R⁰¹は水素原子、式：NR⁴¹R⁵¹は置換されたアミノ基もしくは含窒素複素環式基を表す。)

5

で示される化合物を、中性から弱塩基性の条件下、低加圧にて接触還元すること
を特徴とする一般式 [V I I''] :



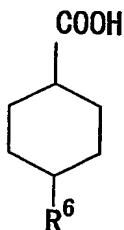
(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物の製法。

10

5.

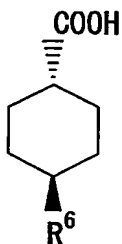
一般式 [V I I'] :



(式中、R⁶は置換基を表す。)

で示される化合物のカルボン酸誘導体のシス体またはシス体およびトランス体の

混合物をアルカリ金属 アルコキシド又はアルカリ金属アミドの存在下異性化することを特徴とする一般式 [V I I I'] :



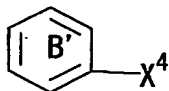
(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるトランス型化合物またはそのカルボン酸誘導体の製法。

5

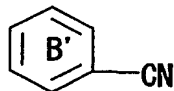
6.

一般式 [I X'] :



(式中、環 B' は置換されていてもよい芳香族環、X⁴は脱離基を表す。)

で示される化合物を固相に担持された V I I I 族金属化合物存在下シアノ化することを特徴とする一般式 [X'] :



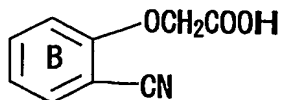
10

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物の製法。

7.

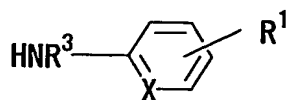
一般式 [X I I'] :



(式中、環 B は置換されていてもよいベンゼン環もしくはピリジン環を表す。)

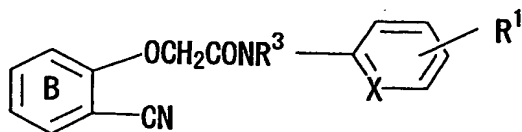
15

で示される化合物と一般式 [X I I I] :



(式中、 R^3 は水素原子もしくは低級アルキル基、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、 X は式： $-N=$ もしくは $-CH=$ を表す。)

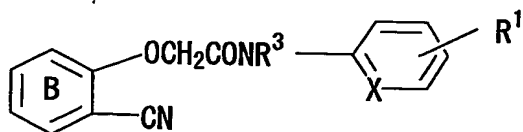
5 5 で示される化合物との反応において、予め弱塩基を添加して一旦化合物 [X I I'] の塩を形成後ハロゲン化剤で処理して酸クロリドを形成し、引き続き化合物 [X I I I] と反応させることを特徴とする一般式 [X I V] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

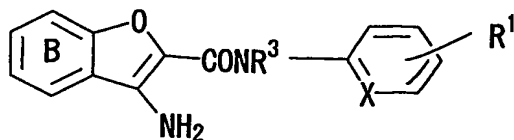
で示される化合物の製法。

8. 一般式 [X I V] :



10 (式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環もしくはピリジン環、 R^3 は水素原子もしくは低級アルキル基、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、 X は式： $-N=$ もしくは $-CH=$ を表す。)

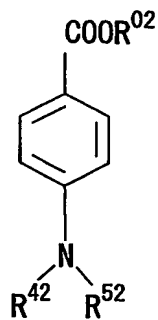
で示される化合物を閉環させることを特徴とする一般式 [X V] :



15 (式中、記号は前記と同一意味を有する。)

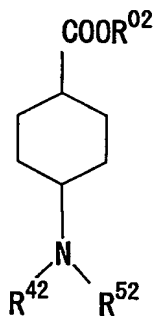
で示される化合物の製法。

9. 一般式 [V I' ''] :



(式中、 R^{02} は低級アルキル基、式： $NR^{42}R^{52}$ は置換されたアミノ基もしくは含窒素複素環式基を表す。)

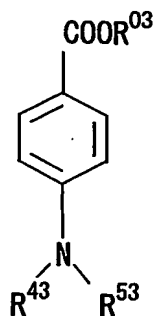
で示される化合物を、低加圧にて接触還元することを特徴とする一般式 [V I I' ' '] :



5 (式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物の製法。

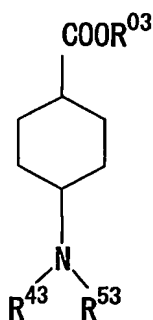
10. 一般式 [V I ' ' ' '] :



10

(式中、 R^{03} は低級アルキル基、式： $NR^{43}R^{53}$ は非置換アミノ基を表す。)

15 で示される化合物を、中性から弱酸性の条件下、低加圧にて接触還元することを特徴とする一般式 [V I I' ' ' '] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物の製法。

1 1. パラジウム炭素触媒、配位子及び塩基存在下、窒素雰囲気下を実施することを特徴とする 2. 記載の製法。

5 1 2. t-ブチルアルコール混合溶媒中で実施することを特徴とする 1 1. 記載の製法。

1 3. 0～200℃で実施することを特徴とする 1 2. 記載の製法。

1 4. ロジウム炭素触媒存在下で実施することを特徴とする 4. 記載の製法。

1 5. 0～80℃で実施することを特徴とする 5. 記載の製法。

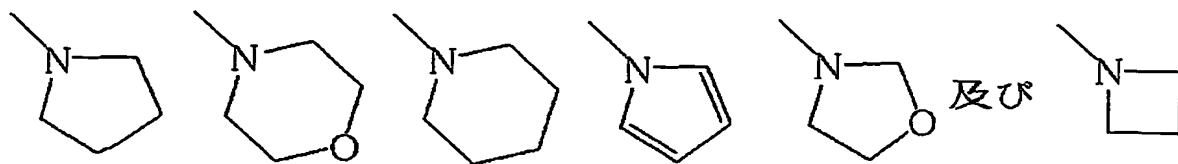
10 1 6. パラジウム炭素触媒、亜鉛及び配位子の存在下を実施することを特徴とする 6. 記載の製法。

1 7. 0～200℃で実施することを特徴とする 1 6. 記載の製法。

1 8. 有機強塩基存在下で実施することを特徴とする 8. 記載の製法。

15 本発明製法の目的物の具体例としては、環Bが、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、水酸基、置換されていてもよい低級アルコキシ基、置換されていてもよい飽和異項環基で置換されたオキシ基、置換されたカルボニル基、置換されていてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基、4, 5-ジヒドロオキサゾリル基及び式： $-C(NH_2)=N-OH$ 、から独立して選ばれる基で置換されていてもよいベンゼン環もしくはピリジン環であり、環Aの含窒素複素環式基が、置換されていてもよい、式：

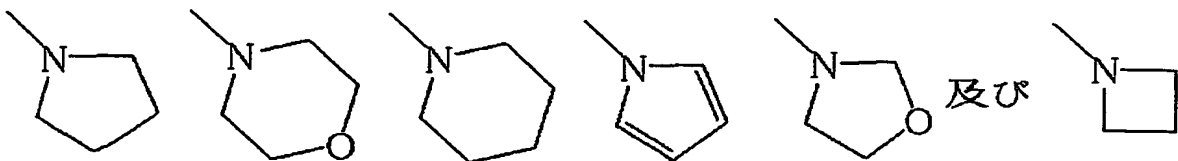
20



から選ばれる基である化合物があげられる。

このうち、好ましい目的物としては、環Aの含窒素複素環式基が、オキシ基で置換されていてもよい式：

5



から選ばれる基であり、

環Bの置換基における「置換されていてもよい低級アルキル基」が、

10

- (1) 低級アルコキシカルボニル基、
- (2) カルボキシル基、
- (3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、(c) ヒドロキシ低級アルキル基、及び (d) 低級アルコキシ基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、

15

- (4) モルホリニル基置換カルボニル基、
- (5) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
- (6) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、
- (7) ヒドロキシル基置換ピペリジル基で置換されたカルボニル基、及び
- (8) ヒドロキシル基、

20

から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基であり、

環Bの置換基における「置換されていてもよい低級アルコキシ基」が、

- (1) カルボキシル基、
- (2) 低級アルコキシカルボニル基、
- (3) 低級アルコキシ基、
- (4) ヒドロキシル基、

25

(5) 低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノオキシ基、
(6) 低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、
(7) モルホリニル基、ピペリジル基またはピロリジニル基で置換されたカルボニル基、

5 (8) ヒドロキシピペリジル基置換カルボニル基、
(9) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、
(10) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、
(11) 低級アルキルピペラジニル基置換カルボニル基、
(12) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基、及び
10 (c) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、
(13) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、(c)
ヒドロキシ低級アルキル基、及び(d) ジ低級アルキルアミノ基で置換された低
級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、及び
(14) 式 $-O-NH-C(=NH)NH_2$ で示される基、

15 から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基であり、
環Bの置換基における「置換されていてもよい飽和異項環基で置換されたオキシ
基」がアリール基で置換されていてもよい飽和異項環基で置換されたオキシ基で
あり、

環Bの置換基における「置換されたカルボニル基」が、

20 (1) 低級アルコキシ基、
(2) ヒドロキシル基、
(3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ基、(c) 低級アルコキシ
低級アルキル基、(d) ヒドロキシ低級アルキル基、(e) 低級アルキル基で置
換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、(f) アリール基で
25 置換された低級アルキル基、及び(g) ピリジル基置換低級アルキル基、から選
ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(4) モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基またはチオモルホリニル
基、

(5) ヒドロキシピペリジル基、

- (6) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペリジル基、
- (7) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピロリジニル基、及び
- (8) 低級アルキルピペラジニル基、

から選ばれる基で置換されたカルボニル基であり、

5 環Bの置換基における「置換されていてもよいアミノ基」が、

- (1) 低級アルキル基、
- (2) 低級アルコキシ低級アルキル基、
- (3) ヒドロキシ低級アルキル基、
- (4) 低級アルカノイル基、

10 (5) 低級アルコキシ低級アルカノイル基、

- (6) ヒドロキシ低級アルカノイル基、

- (7) 低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、

(8) (a) 低級アルキル基、及び (b) 低級アルカノイル基、から選ばれる基
で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルカノイル基、

15 (9) 低級アルコキシカルボニル基、

- (10) アリール基置換低級アルコキシカルボニル基、

- (11) 低級アルキル基で置換されたカルバモイル基、

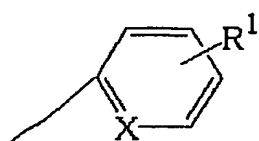
- (12) 低級アルキルスルホニル基、及び

- (13) モルホリニル基置換低級アルキルスルホニル基、

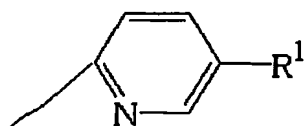
20 から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基である化合物があげられる。

また、飽和異項環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択された同一又は異なるヘテロ原子を1～4個有する4～7員の飽和複素環式基があげられるが、具体的には、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジル、ピロリジニル、オキサゾリジニル又は1, 3-ジオキサニルがあげられる。

さらに、式：

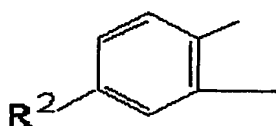


が

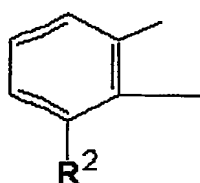


であり、

5 環Bが



または



であり、

10 R¹がハロゲン原子または低級アルキル基であり、

R²が

A) 水素原子、

B) (1) 低級アルコキシカルボニル基、

(2) カルボキシ基、

15 (3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、(c)

ヒドロキシ低級アルキル基、及び (d) 低級アルコキシ基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、

(4) モルホリニル基置換カルボニル基、

(5) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、

20 (6) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、

(7) ヒドロキシル基置換ピペリジル基で置換されたカルボニル基、及び
(8) ヒドロキシル基、

から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルキル基、

C) (1) カルボキシ基、

5 (2) 低級アルコキシカルボニル基、

(3) 低級アルコキシ基、

(4) ヒドロキシル基、

(5) 低級アルコキシカルボニル基で置換されていてもよいアミノオキシ基、

(6) 低級アルコキシ基で置換された低級アルコキシ基、

10 (7) モルホリニル基、ピペリジル基またはピロリジニル基で置換されたカルボニル基、

(8) ヒドロキシピペリジル基置換カルボニル基、

(9) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピペリジルカルボニル基、

(10) ヒドロキシ低級アルキル基で置換されたピロリジニルカルボニル基、

15 (11) 低級アルキルピペラジニル基置換カルボニル基、

(12) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシカルボニル基、及び
(c) 低級アルカノイル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(13) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ低級アルキル基、
(c) ヒドロキシ低級アルキル基、及び (d) 低級アルキルアミノ基で置換さ

20 れた低級アルキル基、から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基、
及び

(14) 式 $-O-NH-C(=NH)NH_2$ で示される基、
から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基、または

D) (1) 低級アルコキシ基、

25 (2) ヒドロキシル基、

(3) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルコキシ基、(c) 低級アルコキシ低級アルキル基、(d) ヒドロキシ低級アルキル基、(e) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、(f) アリール基で置換された低級アルキル基、及び (g) ピリジル基置換低級アルキル基、から

選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基、

(4) モルホリニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基またはチオモルホリニル基、

(5) ヒドロキシピペリジル基、

5 (6) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピペリジル基、

(7) ヒドロキシ低級アルキル基置換ピロリジニル基、及び

(8) 低級アルキルピペラジニル基、

から選ばれる基で置換されたカルボニル基、

である化合物があげられる。

10 本発明製法の目的物としては、具体的には、

トランス-5-ジメチルアミノカルボニル-3-[4-(N-ホルミル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；

15 トランス-3-[4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-5-(2-ヒドロキシエチル)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；

トランス-5-(モルホリン-4-イルカルボニル)-3-[4-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)シクロヘキシルカルボニルアミノ]-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド；および

20 トランス-3-(4-ジメチルアミノシクロヘキシルカルボニルアミノ)-N-(5-クロロピリジン-2-イル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド
があげられる。

本発明の目的物の薬理学的に許容しうる塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸との塩、あるいはギ酸、酢酸、プロ
25 ピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、またはアスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸との塩、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムなどの金属との塩、メチルアミン、エチ

ルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基との塩、あるいはリジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩などがあげられる。

本発明の目的物は4級アンモニウム塩とすることもでき、4級アンモニウム塩も包含される。

5 また、本発明の目的物は、分子内塩、水和物、溶媒和物や結晶多形のものなども包含される。

10 また、本発明の目的物が二重結合を有する場合は幾何異性体（シス体、トランス体）として存在し、本発明の目的物にカルボニルなどの不飽和結合を有する場合は互変異性体として存在し、さらに、本発明目的物に不斉炭素を有する場合は光学異性体として存在するが、本発明の目的物は、それら異性体あるいはそれらの混合物を包含する。

また、本発明の目的物には、前記の化合物のプロドラッグも含まれる。プロドラッグとしては、例えば、アミノ、カルボキシなどの官能基を、通常用いられる保護基を用いて保護したものなどがあげられる。

15 化合物 [I I] と化合物 [I I I] との反応及び化合物 [I I'] と化合物 [I I I'] との反応は、触媒、配位子及び塩基の存在下、窒素雰囲気下、適当な溶媒中で実施することができる。脱離基としては、ハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、パーハロゲノ低級アルキルスルホニルオキシ基等のスルホン酸エステル残基等を好適に用いることができる。

20 触媒としては、均一系の触媒でも、不均一系の触媒でも用いることができるが、コスト面からは回収が可能な不均一系の触媒が好ましい。均一系の触媒としては、酢酸パラジウム等が、不均一系の触媒としては、固相に担持されたV I I I族金属化合物があげられるが、とりわけ不均一系の触媒である固相に担持されたV I I I族金属化合物を用いるのが好ましい。固相に担持されたV I I I族金属化合物の固相としては、炭素や粘土鉱物があげられ、V I I I族金属としては、パラジウム、ニッケルがあげられるが、とりわけ、パラジウム炭素が好ましい。

25 配位子としては、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン等のジフェニルホス

フィノ化合物、トリフェニルホスフィン等を好適に用いることができる。塩基としては、無機塩基および有機塩基のいずれを用いてもよい。有機塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピラジン、テトラメチルグアニジン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ
5 [5. 4. 0] ウンデカー7-エン、1, 4-ジアザビシクロ [2. 2. 0] オクタンなどを好適に用いることができる。また、無機塩基としては、炭酸セシウム、炭酸カリウムの如き炭酸金属塩、リン酸カリウムの如きリン酸金属塩、水酸化カリウムの如き水酸化アルカリ金属、ナトリウム t-ブトキシドの如きアルカリ金属アルコキシド、酢酸ナトリウムの如き酢酸アルカリ金属を好適に用いることができる。このうち、無機塩基をより好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、トルエン、キシレン、メシチレンを好適に用いることができる。また溶媒として、t-ブチルアルコールを混合することにより反応はより進行し、その混合割合としては、他の溶媒 4 に対して t-ブチルアルコール 1 程度が好ましい。本反応において、使用するパラジウム触媒の量は、化合物 [I I] 及び化合物 [I I'] に対して 0. 0
10 0 1 ~ 0. 1 当量、より好ましくは 0. 0 4 ~ 0. 0 6 当量であり、最も好ましくは 0. 0 4 当量であり、使用する配位子の量は、化合物 [I I] 及び化合物 [I I'] に対して 0. 0 0 2 ~ 0. 2 当量、より好ましくは 0. 0 8 ~ 0. 1 6 当量であり、最も好ましくは 0. 0 8 当量であり、使用する塩基の量は、化合物 [I I] 及び化合物 [I I'] に対して 1 ~ 2 当量、より好ましくは 1. 4 ~
20 2 当量であり、最も好ましくは 2 当量である。本反応は、冷却下~加熱下、具体的には 0 ~ 2 0 0 °C、とりわけ 1 0 0 ~ 1 4 0 °C で好適に進行する。

なお、化合物 [I I'] の芳香族環としては、6 ~ 2 4 個の環炭素原子を有する炭素環式芳香族環または 5 ~ 2 4 個の環炭素原子を有するヘテロ芳香族環があげられるが、具体的には、ベンゼン環、ナフタレン環、インドール環などがあげられる。またその置換基としては、アルキル基、アリール基、シアノ基、ニトロ基、保護されていてもよいアミノ基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコシ
25 キカルボニル基、ホルミル基、カルボキシ基置換アリール基などがあげられる。

式： NR^4R^5 の置換されていてもよいアミノ基の例としては、

- (1) 低級アルキル基、
- (2) シクロアルキル基、
- (3) ヒドロキシ低級アルキル基、
- 5 (4) 低級アルキル基で置換された 1, 3-ジオキサニル基、
- (5) (a) 低級アルキル基、(b) 低級アルカノイル基、(c) 低級アルキル基置換アミノ基で置換された低級アルカノイル基及び (d) 低級アルコキシカルボニル基、から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基で置換された低級アルキル基、
- 10 (6) シアノ基置換低級アルキル基、
- (7) 低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、
- (8) カルボキシ基置換低級アルキル基、
- (9) 低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基置換低級アルキル基、
- 15 (10) アリール基で置換された低級アルキル基、
- (11) ピリジル基置換低級アルキル基、
- (12) 低級アルコキシカルボニル基、
- (13) ジ低級アルキルアミノ基置換低級アルカノイル基、
- (14) 低級アルカノイル基、
- 20 (15) ピリミジニル基、
- (16) モルホリニル基置換低級アルカノイル基、
- (17) 低級アルキルスルホニル基、
- (18) 低級アルキル基置換カルバモイル基、
- (19) アリール基置換カルボニル基、
- 25 (20) 低級アルコキシ基置換低級アルカノイル基、
- (21) 低級アルカノイルオキシ基置換低級アルカノイル基、
- (22) ヒドロキシ基置換アリール基、及び
- (23) ヒドロキシ低級アルカノイル基、

から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基があげられ、含窒素複素環式基

としては、窒素原子を1つ以上含有する4～7員の飽和又は不飽和複素環式基があげられ、具体的には、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル又は1, 3-ジオキサニル等があげられる。

5 化合物[IV]と化合物[V]との反応は、塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。脱離基としては、ハロゲン原子、アリアルスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、パーハロゲノ低級アルキルスルホニルオキシ基等のスルホン酸エステル残基等を好適に用いることができる。塩基としては、水酸化ナトリウムの如き水酸化アルカリ金属、炭酸ナトリウムの如き炭酸アルカリ金属、N, N-ジイソプロピルエチルアミンの如き有機アミンを好適に用
10 いることができるが、特に塩基性の強い塩基、具体的には水酸化ナトリウムの如き水酸化アルカリ金属が好ましい。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、トルエンと水の混合溶媒、酢酸エチルと水との混合溶媒を好適に用いることができるが、水との混合溶媒を用いることが好ましい。その混合割合としては、
15 有機溶媒1に対して水3～4、とりわけ、水4程度が好ましい。本反応において、使用する塩基の量は、化合物[IV]に対して2～10当量、より好ましくは3～5当量であり、最も好ましくは4当量である。本反応は、低温下、例えば、0～30℃で好適に進行する。

20 化合物[VI]、化合物[VI'']、化合物[VI''']および化合物[VI''''']の接触還元は、触媒の存在下、水素加圧下、適当な溶媒中で実施することができる。触媒としては、ロジウム炭素触媒を好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、
25 例えば、メタノール、エタノール、水を好適に用いることができる。水素加圧条件としては、低加圧条件下、より好ましくは7～30atm、とりわけ好ましくは7～8atmで進行する。使用する触媒の量は、化合物[VI]、[VI'']、[VI''']及び[VI''''']に対して0.01～0.1当量、より好ましくは0.015～0.03当量であり、最も好ましくは0.015当量である。

本反応は、 -20°C ～加熱下、好ましくは、室温～ 120°C で好適に進行する。
化合物 [VI]、[VI']、[VI''] 及び [VI'''] の接触還元は、pHコントロールが必要な場合があり、例えば化合物 [VI'] の場合は中性から塩基性条件が好ましく、より好ましくは弱塩基性であり、最も好ましくは pH 7～8 であり、化合物 [VI'''] の場合は中性から酸性条件が好ましく、より好ましくは弱酸性であり、最も好ましくは酢酸酸性である。

化合物 [VII] の COOR^0 がカルボキシ基である場合の低級アルキルエステル化は常法により実施することができる。例えば、適当な溶媒中、硫酸、塩化チオニルなどの酸性条件下低級アルカノールで処理することにより実施することができる。

化合物 [VII] 及び化合物 [VII'] の異性化反応は、塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。塩基としては、ナトリウムメトキシド、カリウム *t*-ブトキシドの如きアルカリ金属アルコキシド、ヘキサメチルジシラザンナトリウム、ヘキサメチルジシラザンカリウム、ヘキサメチルジシラザンリチウム、リチウムジイソプロピルアミドの如きアルカリ金属アミド等を好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、ジメチルアセトアミド、メタノール、エタノールなどの他、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル系溶媒を好適に用いることができる。本反応において、使用する塩基の量は、化合物 [VII] 及び化合物 [VII'] に対して 1～2 当量、より好ましくは 1.4～2 当量であり、最も好ましくは 2 当量である。場合によっては水を少量添加することで反応が好適に進行する。本反応は、冷却下～加熱下、例えば、 $-20\sim 150^{\circ}\text{C}$ で進行するが、好ましくは、 $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、より好ましくは室温 ($0\sim 30^{\circ}\text{C}$) で好適に進行する。

なお、化合物 [VII'] における置換基としては、いかなる基であっても好適に反応は進行する。また、化合物 [VII'] のカルボン酸誘導体としては、エステル、活性化エステル、酸ハライド、ニトリル、アミド、チオールエステル等を用いることができる。

化合物 [IX] 及び化合物 [IX'] のシアノ化反応は、触媒、亜鉛及び配位

子の存在下、シアノ化剤で処理することにより実施することができる。脱離基としては、ハロゲン原子、アリールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、パーハロゲノ低級アルキルスルホニルオキシ基等のスルホン酸エステル残基等を好適に用いることができる。触媒としては、均一系の触媒でも、不均一系の触媒でも用いることができるが、コスト面からは回収が可能な不均一系の触媒が好ましい。均一系の触媒としては、酢酸パラジウム等が、不均一系の触媒としては、固相に担持されたV I I I族金属化合物があげられるが、とりわけ不均一系の触媒である固相に担持されたV I I I族金属化合物を用いるのが好ましい。固相に担持されたV I I I族金属化合物の固相としては、炭素や粘土鉱物があげられ、V I I I族金属としては、パラジウム、ニッケルがあげられるが、とりわけ、パラジウム炭素が好ましい。配位子としては、トリフェニルホスフィン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等のホスフィン系配位子を好適に用いることができる。シアノ化剤としては、シアン化亜鉛、シアン化銅、シアン化カリウム、シアン化ナトリウム、アセトンシアノヒドリン等を好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等を好適に用いることができる。本反応において、使用するパラジウム触媒の量は、化合物[IX]及び化合物[IX']に対して0.001~0.1当量、より好ましくは0.01~0.05当量であり、最も好ましくは0.05当量であり、使用する配位子の量は、化合物[IX]及び化合物[IX']に対して0.004~0.4当量、より好ましくは0.04~0.2当量であり、最も好ましくは0.2当量であり、使用する亜鉛の量は、化合物[IX]及び化合物[IX']に対して0.1~1当量、より好ましくは0.2~0.6当量であり、最も好ましくは0.4当量である。本反応は、冷却下~加熱下、具体的には0~200℃、とりわけ、80~150℃で好適に進行する。

本反応に際しては、亜鉛を予め活性化剤で活性化することによりさらに好適に進行する。このような活性化剤としては、ジブロモエタン、臭素、ヨウ素、トリメチルシリルクロリドの如きトリ低級アルキルシリルハライド等があげられる。

なお、化合物 [I X'] の芳香族環としては、6～24個の環炭素原子を有する炭素環式芳香族環または5～24個の環炭素原子を有するヘテロ芳香族環があげられるが、具体的には、ベンゼン環、ピリジン環、ナフタレン環、インドール環などがあげられる。またその置換基としては、アルキル基、アリール基、シア

5 ノ基、ニトロ基、保護されていてもよいアミノ基、アルコキシ基、カルボキシル基、アルコシキカルボニル基、ホルミル基、カルボキシル基置換アリール基などがあげられる。

化合物 [X] と化合物 [X I] との反応は、ハロゲン化剤及び塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。脱離基としては、ハロゲン原子、アリー

10 ルスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基、パーハロゲノ低級アルキルスルホニルオキシ基等のスルホン酸エステル残基等を好適に用いることができる。エステル残基としては、メチル基、エチル基等の低級アルキル基を好適に用いることができる。ハロゲン化剤としては、ヨウ化ナトリウム、臭化ナトリ

15 ウムの如きハロゲン化アルカリ金属を好適に用いることができる。塩基としては、炭酸カリウムの如き炭酸アルカリ金属を好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、アセトン

を好適に用いることができる。本反応は、室温～加温下、例えば、0～60℃で好適に進行する。

また、本反応においては、相間移動触媒及び水の存在下実施することにより、さらに好適に進行する。相間移動触媒としては、塩化テトラメチルアンモニウム

20 を好適に用いることができる。

化合物 [X I I] 又は化合物 [X I I'] と化合物 [X I I I] との反応は、ハロゲン化剤及び塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。ハロゲン化剤としては、塩化チオニル、塩化オキサリル等を好適に用いることができる。

25 塩基としては、トリエチルアミンの如き有機アミンや、ピリジン、N-メチルモルホリン等を好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、塩化メチレンを好適に用いることができる。本反応は、室温～加温下、例えば、0～70℃で好適に進行する。

本反応に際しては、弱塩基を予め添加して一旦化合物〔X I I〕又は化合物〔X I I'〕の塩を形成後、ハロゲン化剤で処理して酸クロリドを形成し、引き続き塩基の存在下化合物〔X I I I〕と反応させることにより本反応はさらに好適に進行する。このような弱塩基としては、N-メチルモルホリン、N-メチルピラジン、テトラメチルグアニジン等があげられ、その使用する弱塩基の量は、化合物〔X I I〕又は化合物〔X I I'〕に対して1当量が望ましい。

化合物〔X I V〕の閉環反応は、塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。塩基としては、無機塩基および有機塩基のいずれを用いてもよいが、有機塩基が好ましい。有機塩基としては、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピラジン、テトラメチルグアニジン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン、1, 4-ジアザビシクロ〔2. 2. 0〕オクタンなどを好適に用いることができ、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エンの如き有機アミン、ビス(トリメチルシリル) ソジウムアミド等の有機強塩基をより好適に用いることができる。無機塩基としては、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム等を好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がなく、例えば、テトラヒドロフランを好適に用いることができる。本反応において、使用する塩基の量は、化合物〔X I V〕に対して0. 05~2. 2当量、より好ましくは1. 2~2. 2当量であり、最も好ましくは1. 2当量である。本反応は、室温~加温下、例えば、0~100℃で好適に進行するが、0~70℃がより好ましい。

化合物〔X V〕と化合物〔V I I I〕もしくはその反応性誘導体との反応は、塩基の存在下、適当な溶媒中で実施することができる。塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン、1, 4-ジアザビシクロ〔2. 2. 0〕オクタンの如き有機塩基を好適に用いることができる。化合物〔V I I I〕の反応性誘導体としては、対応する酸ハライドを好適に用いることができる。溶媒としては、反応に支障をきたさない不活性溶媒であれば制限がな

く、例えば、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭素やテトラヒドロフランを好適に用いることができる。本反応は、氷冷下～加温下、例えば、15～25℃で好適に進行する。

5 本発明の化合物 [I I'] と化合物 [I I I'] との反応によれば、芳香族環上に、置換されていてもよいアミノ基もしくは含窒素複素環式基を、1段階で安価に導入することができる。

本発明の化合物 [I V] と化合物 [V] との反応によれば、カルボキシル基を有するベンゼン環上に、含窒素複素環式基を、実質的に1段階で安価に導入することができる。

10 本発明の化合物 [V I'']、[V I'''] 及び [V I'''''] の接触還元によれば、シクロヘキシル基の1位及び4位にカルボキシル基と置換されていてもよいアミノ基もしくは含窒素複素環式基を有する化合物を安価に製造することができる。

15 本発明の化合物 [V I I'] の異性化反応によれば、シクロヘキシル基の1位及び4位にカルボキシル基と置換基を有する化合物のトランス体を、比較的低温で、好ましくは0～80℃、より好ましくは室温（0～30℃）で、安価に製造することができる。

本発明の化合物 [I X'] のシアノ化反応によれば、芳香族環上にシアノ基を1段階で安価に導入することができる。

20 本発明の化合物 [X I I] 又は化合物 [X I I'] と化合物 [X I I I] との反応において、予め弱塩基を添加して一旦化合物 [X I I] 又は化合物 [X I I'] の塩を形成後ハロゲン化剤で処理して酸クロリドを形成し、引き続き化合物 [X I I I] と反応させる反応によれば、化合物 [X I I] 又は化合物 [X I I'] の酸クロリドを収率よく調製でき、従って化合物 [X I V] も収率よく製造
25 することができる。

本発明の化合物 [X I V] の閉環反応によれば、化合物 [X V] を比較的低温で製造することができる

本明細書中の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断らない限り、

炭素数が1乃至6の直鎖又は分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、
5 1, 2-ジメチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、
10 1, 1, 2-トリメチルプロピル、1, 2, 2-トリメチルプロピル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル等が挙げられる。これらの中では炭素数1乃至4のものが好ましく、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチルが特に好ましい。

また、「低級アルコキシ基」としては、上記低級アルキル基に酸素原子が結合した置換基を意味する。これらの中では炭素数1乃至4のものが好ましく、メトキシ、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基が特に好ましい。

「低級アルカノイル」としては、低級カルボン酸のカルボキシル基からOH基を除いてできる基が挙げられる。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリルなどがあげられる。

「ハロゲン原子」としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味する。好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

「アリール基」としては、フェニル基又はナフチル基を意味する。好ましくはフェニル基が挙げられる。

25 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例をもって本発明をさらに詳しく説明するが、これらの実施例は本発明を制限するものではない。

実施例1

Pd/C (125 mg, 0.12 mmol)および2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) 1,

1' - ビナフチル (146 mg, 0.23 mmol) を窒素気流下、キシレン (4 mL) および t-ブチルアルコール (1 mL) 混液に懸濁した。懸濁液に対し、4-クロロ安息香酸メチル (0.5 g, 2.93 mmol)、2-ピロリドン (330 mL, 4.34 mmol) および炭酸カリウム (0.8 g, 5.79 mmol) を添加し、130 °C にて加熱還流した。還流開始より 18 時間後、反応液を冷却し、不溶物をろ過した。ろ液に濃塩酸 (1.4 g) を添加して中和し、得られた溶液を用いて HPLC 分析より生成物の定量を行ったところ、4-(2-ピロリドン-1-イル) 安息香酸メチル (0.62 g, 96.7%) の生成を確認した。

mp: 120-121°C

実施例 2

4-アミノ安息香酸 (100 g, 0.73 mol) を水 (400 mL) およびトルエン (200 mL) に懸濁後、氷冷下 30% 水酸化ナトリウム水溶液 (97 g, 0.73 mol) を滴下した。pH が十分に塩基性となったことを確認し、4-クロロ酪酸クロリド (103 g, 0.73 mol) および 30% 水酸化ナトリウム水溶液 (290 g, 2.2 mol) を、pH を 9-12、温度を 15-20°C の範囲に保ちつつ 1 時間かけて同時に滴下した。1 時間室温にて攪拌後、氷冷下水酸化ナトリウム (88 g, 2.2 mol) を添加した。反応液に濃塩酸 (370 g) を 30°C 以下にて添加し、析出晶をろ取した。得られた結晶を水洗した後、40°C にて送風乾燥した結果、4-(2-ピロリドン-1-イル) 安息香酸を 144 g (収率 96.0%, 純度 98.3%) 得た。ただし、純度は HPLC 分析により求めた。

mp: 246-247°C

実施例 3

300mL オートクレープに 4-(2-ピロリドン-1-イル) 安息香酸 (4.0g, 0.0195mol)、5% ロジウム炭素触媒 (6.89 g, 1.5%mol)、メタノール (200mL) を加え、水素圧 9 atm で室温下 24 時間攪拌した。(変換率 >99%, cis:trans = 75:25)。反応液を 100mL まで濃縮し、濃塩酸 (11g) で pH 2 としたのち、クロロホルム (100mL) で 3 回抽出した。有機層を集めて飽和食塩水 (100mL) で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、結晶をトルエンで集めて、50°C で終夜送風乾燥し、4-(2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシルカルボン酸を

得た (19.3 g, 93.7%, cis:trans = 65:35)。

実施例 4

4 - (2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシルカルボン酸にエタノール 30mL (10V/W) と濃硫酸 0.4g (0.2W/W) を加え、3.5 時間加熱還流した。反応液を 10℃ に冷却し、重曹 (粉末) を加え、発泡が停止した後、エタノールを減圧留去した。残渣に酢酸エチルと飽和食塩を加えて抽出後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮により 4 - (2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシルカルボン酸エチル (oil, 2.3g, 102%) を得た。

実施例 5

4 - (2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシルカルボン酸エチル (5.0g, シスとトランスの異性体混合物、cis:trans = 61:39) にエタノール (25.0mL, 5V/W) とナトリウムエトキシド (2.0equiv. 0.0132mol) を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に水 (5.0mL, 1V/W) を加え、2 時間室温で攪拌後エタノールを減圧留去した。残渣に 2 規定の塩酸を加え酸性とし、過剰量の結晶の食塩を加えた後、塩化メチレンで抽出した。抽出液を乾燥し、溶媒留去後得られた結晶をトルエンで集め、2.9 g (トランス:シス=88:12、収率 58%) の 4 - (2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシルカルボン酸を得た。

実施例 6

3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 (50 g, 0.23 mmol) を塩化メチレンに懸濁し、塩化チオニル (54.8 g, 0.46 mol) 及びジメチルホルムアミド (0.92 mL, 0.0115 mol) を順次室温下加えた。反応液を一時間還流させた後、溶媒を減圧下留去した。塩化メチレン (150 mL) で一回置換濃縮し、対応する酸クロリドを得た。調製した酸クロリドを塩化メチレン (250 mL) に溶解し、氷冷下、モルホリン (100.4 g, 1.15 mol) を 15℃ を越えないように滴下した。2 時間半攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。濃縮残渣に水 (500 mL) と塩化メチレン (10 mL) を加えて懸濁し、濃塩酸 (96 mL) で pH = 1~2 にした。氷冷下、一時間攪拌した後、濾取して 3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 (4-モルホリニル) アミドの粗結晶を 65.74 g (99.9%) 得た。粗結晶をメタノール (329 mL) で還流下 30 分温浸し

た後に徐冷し、氷冷下1時間攪拌した後、析出晶を濾取し、3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸(4-モルホリニル)アミド(58.14 g, 88.4%)を得た。

mp: 216-218°C

実施例7

- 5 3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸(4-モルホリニル)アミド(286 mg, 1 mmol)、シアン化亜鉛(70 mg, 0.6 mmol)、10% Pd/C(53 mg, 0.05 mmol)、亜鉛(36 mg, 0.56 mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン(28 mg, 0.05 mmol)をジメチルアセトアミド(2.9 mL)に懸濁後、減圧下脱気し、窒素置換した(x 3回)。反応混合物を150~155°Cに加熱し、1時間攪拌した。冷却後、不溶物をろ過し、反応液をHPLCにて定量した結果、3-シアノ-4-ヒドロキシ安息香酸(4-モルホリニル)アミドを203 mg(87.4%)得た。
- 10

mp: 238-240°C

実施例8

- 15 3-シアノ-4-ヒドロキシ安息香酸(4-モルホリニル)アミド(232 mg, 1.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム(150 mg, 1.0 mmol)、炭酸カリウム(415 mg, 3.0 mmol)及びクロロ酢酸(189 mg, 2.0 mmol)をアセトン(12 mL)に懸濁し、5時間還流させた。減圧下、溶媒を留去して、水、酢酸エチルに分配し、塩酸でpH = 2~3に調整した。分液後、水層を酢酸エチルで二回再抽出し、合わせて飽和食塩水洗浄を行った。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下濃縮し、析出した粗結晶をメタノール-ジエチルエーテルで懸濁して濾取し、3-シアノ-4-カルボキシメトキシ安息香酸(4-モルホリニル)アミドを241 mg(83%)得た。
- 20

mp: 205-206°C

実施例9

- 25 3-シアノ-4-カルボキシメトキシ安息香酸(4-モルホリニル)アミド(150 mg, 0.517 mmol)をトルエン(3 mL)とクロロホルム/アミレン(3 mL)に懸濁し、塩化チオニル(615 mg, 5.17 mmol)、ジメチルホルムアミド(2 drops)を順次室温下加えた。反応液を70°Cで一時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去し、対応する酸クロリドを得た。調製した酸クロリドを塩化メチレン(3 mL)に溶解

し、氷冷下、6-アミノ-3-クロロピリジン (66 mg, 0.517 mmol) およびトリ
エチルアミン (0.15 ml, 1.03 mmol) の塩化メチレン (1 mL) 懸濁液を滴下した。
1 時間半攪拌した後、溶媒を減圧濃縮した。濃縮残渣に水とアセトンを加えて懸
濁し、析出晶を濾取して 3-シアノ-4- (5-クロロピリジン-2-イルアミ
5 ノカルボニルメトキシ) 安息香酸 (4-モルホリニル) アミド (141 mg, 68%)
を得た。

mp : 165-167°C

実施例 10

3-シアノ-4- (5-クロロピリジン-2-イルアミノカルボニルメトキ
シ) 安息香酸 (4-モルホリニル) アミド (10g) を室温下テトラヒドロフラン
10 (50ml) に懸濁し、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン
(4.56g) を滴下後、70°C に加温し 2 時間攪拌した。反応終了確認後、室温まで冷却
し、30°C 以下で水 (150ml) を滴下し、30 分間室温で攪拌した。析出晶をろ別し、
結晶を水で洗浄後、50°C にて乾燥させることにより、3-アミノ-5- (モルホ
15 リニル-4-イルカルボニル) -N- (5-クロロピリジン-2-イル) ベンゾ
フラン-2-カルボキサミドを得た (収量 : 7.87g (78.7%))。

mp : 244-245°C

実施例 11

trans-4- (2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシルカルボン酸 (2.37g)
20 を氷冷下クロロホルム (9ml) に懸濁し、塩化チオニル (2.00g) を滴下後、10°C で
15 分間攪拌した。原料の消失を確認後、反応液を減圧下留去し、trans-4-
(2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシルカルボン酸の酸クロリド体を得た。
一方、3-アミノ-5- (モルホリニル-4-イルカルボニル) -N- (5-ク
ロロピリジン-2-イル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (3.00g) を氷冷下
25 ピリジン (21ml) に懸濁し、先に得られた trans-4- (2-ピロリドン-1-イ
ル) シクロヘキシルカルボン酸の酸クロリド体をクロロホルム (10ml) に懸濁し滴
下した。室温で 20 時間攪拌し、反応終了を確認後、反応液を水にあげ、酢酸エ
チルで抽出した。抽出液を留去し、メタノールで結晶化させ、50°C で送風乾燥さ
せることにより trans-5- (モルホリニル-4-イルカルボニル) -3- [4

— (2-オキソ-ピロリジン-1-イル) シクロヘキシルカルボニルアミノ] —
N— (5-クロロピリジン-2-イル) ベンゾフラン-2-カルボキサミドを得
た (収量: 2.74g (61.6%))。

mp: 253–255°C

5 実施例 1 2

trans-4- (2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシルカルボン酸 (20.0g)
を室温下ジクロロメタン (100ml) に懸濁し、塩化チオニル (10.1g) を滴下後、室温
で 30 分間攪拌した。原料の消失を確認後、反応液を減圧下留去し、trans-4-
(2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシルカルボン酸の酸クロリド体を得た。

10 一方、3-アミノ-5- (モルホリニル-4-イルカルボニル) —N— (5-クロ
ロピリジン-2-イル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (20.0g) をピリジ
ン (140ml) に懸濁し、先に得られた trans-4- (2-ピロリドン-1-イル)
シクロヘキシルカルボン酸の酸クロリド体をジクロロメタン (100ml) に懸濁し滴
下した。室温で約 1 時間攪拌し、反応終了を確認後、反応液に水 (200ml) を加え、
15 分液した。抽出液を洗浄後、有機層を減圧留去し、トランス-5- (モルホリン
-4-イルカルボニル) —3- [4- (2-オキソ-ピロリジン-1-イル) シ
クロヘキシルカルボニルアミノ] —N— (5-クロロピリジン-2-イル) ベン
ゾフラン-2-カルボキサミドの濃縮残渣を得た。残渣を 80% 含水エタノール
(48ml) で結晶化し、結晶をろ取り、湿体のトランス-5- (モルホリン-4-イ
20 ルカルボニル) —3- [4- (2-オキソ-ピロリジン-1-イル) シクロヘキ
シルカルボニルアミノ] —N— (5-クロロピリジン-2-イル) ベンゾフラン
-2-カルボキサミドの 1 水和物結晶を得た。湿体を 80°C で乾燥させることに
より、トランス-5- (モルホリン-4-イルカルボニル) —3- [4- (2-
オキソ-ピロリジン-1-イル) シクロヘキシルカルボニルアミノ] —N— (5-
25 クロロピリジン-2-イル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (無水物) を
得た (収量: 3.9g (65.8%))。

無水物: mp: 253–255°C

IR (KBr, cm^{-1}): 1646, 1306, 1110

1 水和物: IR (KBr, cm^{-1}): 1646, 1303

実施例 1 3

パラジウム炭素 (125 mg, 0.12 mmol) および (±)-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) 1, 1'-ビナフチル (146 mg, 0.23 mmol) を窒素気流下、キシレン (4 mL) および t-ブチルアルコール (1 mL) 混液に懸濁した。懸濁液に対し、4-クロロ安息香酸メチル (0.5 g, 2.93 mmol)、2-ピペリドン (436 mg, 4.40 mmol) および炭酸カリウム (0.81 g, 5.86 mmol) を添加し、130 °C にて加熱還流した。還流開始より 48 時間後、反応液を冷却し、不溶物をろ過した。得られた溶液を用いて HPLC 分析により生成物の定量を行ったところ、4-(2-ピペリドン-1-イル) 安息香酸メチル (0.40 g, 59.1%) の生成を確認した。

mp : 118.6 °C

実施例 1 4

(1) エチレングリコール モノ 2-クロロエチルエーテル (10 g, 0.08 mol) を 30% 過酸化水素水 (22.8 g, 0.2 mol) に加え、さらにタングステン酸ナトリウム 2 水和物 (0.53 g, 1.6 mmol) およびトリオクチルメチル硫酸アンモニウム (0.75 g, 1.6 mmol) を加えて、90°C で 4 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル (50 mL) で抽出し、有機層を合わせて洗浄、乾燥後、濃縮し、油状残渣 9g を得た。ジエチルエーテルで希釈し、不溶物をろ過後、重曹水を加えて分配した。水層をジエチルエーテルで洗浄し、希塩酸で酸性とした後に酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて乾燥後濃縮し、油状残渣として 2-クロロエトキシ酢酸 2.14g (粗体、19.3%) を得た。

IR : ν = 3410, 1727, 1123, 1044 cm^{-1}

(2) 2-クロロエトキシ酢酸 (1.11 g, 8 mmol) をジクロロメタン (22 mL) に溶解し、室温下、塩化チオニル (1.17 mL, 16 mmol) 及びジメチルホルムアミド (30 μL , 0.4 mmol) を順次加えた。室温にて 2.5 時間攪拌後、濃縮し、残渣をジクロロメタン (22 mL) に溶解した。氷冷下、4-アミノ安息香酸エチル (661 mg, 4 mmol) 及びピリジン (674 μL , 8 mmol) を加えて終夜攪拌した。反応液を希塩酸洗浄し、乾燥後、濃縮し、さらに残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、4-(2-クロロエトキシアセチルアミノ) 安息香酸エチル 540 mg (23.6%) を得た。

(3) 4-(2-クロロエトキシアセチルアミノ)安息香酸エチル (420 mg, 1.47 mmol) をテトラヒドロフラン (42 mL) に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム (56.3 mg, 1.47 mmol) を加えた。0°C にて 3.5 時間攪拌後、希塩酸を加えて濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。水層を酢酸エチルで再抽出し、
5 合わせて乾燥した。濃縮後、残渣をジエチルエーテル/ヘキサンで結晶化することにより、233 mg (62.1%) の 4-(3-オキシモルホリニル)安息香酸エチルを得た。また、母液を濃縮後、プレパラティブ TLC により、35.1 mg (9.4%) の 4-(3-オキシモルホリニル)安息香酸エチルを得た。

IR: ν = 1706, 1664, 1606 cm^{-1}

10 MS: m/z = 250 $[(M+1)^+]$

(4) 4-(3-オキシモルホリニル)安息香酸エチル (35.1 mg, 0.141 mmol) および 5% ロジウム炭素触媒 (22 mg, 7.05 μmol) をエタノール (3 mL) に懸濁し、水素圧 7 bar 下、80°C で 3 時間攪拌した。触媒ろ過、減圧濃縮することにより、4-(3-オキシモルホリニル)シクロヘキサンカルボン酸エチル 35.1
15 mg (97.6%) を得た。

(5) 4-(3-オキシモルホリニル)シクロヘキサンカルボン酸エチルのテトラヒドロフラン (150 μL) 溶液に、水 (2.2 mg, 0.121 mmol) のテトラヒドロフラン (150 μL) 溶液に氷冷下、*t*-ブトキシカリウム (13.5 mg, 0.121 mmol) を仕込み、徐々に昇温して 5.5 時間攪拌した。希塩酸水を加えて中和し、水 (1
20 mL) と酢酸エチル (1 mL) に分配した。水層を酢酸エチル (1 mL) で 2 回再抽出した。有機層を合わせて、乾燥後、濃縮し、結晶性残渣を 12.5 mg (収率 91.2%) 得た (trans/cis = >95/5 (NMR 確認値))。酢酸エチルとヘキサンを加えて結晶化し、trans-4-(3-オキシモルホリニル)シクロヘキサンカルボン酸 5.6 mg (40.9%) を得た。

25 mp: 200–201°C

実施例 15

(1) 4-(2-ピロリドン-1-イル)安息香酸にメタノール (1.0 g, 0.2 W/W) と濃硫酸 (1.0 g, 0.2 W/W) を加え、18 時間加熱還流した。TLC により反応終了を確認後、反応液を 10°C に冷却し、30% 水酸化ナトリウム水溶液で pH 7.2

とし、メタノールを減圧留去した。残渣に水を加えて結晶をろ別し、冷水 (50 mL) で洗浄した。結晶を 50°C で送風乾燥し、4- (2-ピロリドン-1-イル) 安息香酸メチル (4.92g, 0.0218mol, 92.1%) を得た。

mp : 120-121°C

- 5 (2) 1 L オートクレープに 4- (2-ピロリドン-1-イル) 安息香酸メチル (21.4 g, 0.098 mol)、5 % ロジウム炭素触媒 (6.89 g, 1.5%mol)、メタノール (200mL) を加え、水素圧 9 atm で室温下 24 時間攪拌した。反応液を冷却後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液中の溶媒を減圧濃縮し、トルエンを加えて再度濃縮することにより、シスとトランスの異性体混合物として 4- (2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキサンカルボン酸メチルを 22.0 g (100%, 半結晶) 得た (cis:trans = 67:33)。
- 10

実施例 16

- (1) 4- (2-ピロリドン-1-イル) 安息香酸 (3g, 0.015 mol) にエタノール (30mL) に懸濁後、塩化チオニル (1.07 mL, 0.015 mol) を室温下滴下し、3 時間加熱還流を行った。TLC により反応終了確認後、反応液を濃縮し残渣を 3.63 g (106%) 得た。残渣を n-ヘキサン-酢酸エチル混液より再結晶し、4- (2-ピロリドン-1-イル) 安息香酸エチルを 1.54 g (収率 45.2%) で得た。
- 15

mp : 94-95°C

- (2) 小型還元装置に 4- (2-ピロリドン-1-イル) 安息香酸エチル (583 mg, 2.5 mmol)、5 % ロジウム炭素触媒 (178 mg, 1.5%mol, 56.7% wet 品)、エタノール (10 mL) を仕込み、水素圧 7 atm で室温下 24 時間攪拌した。反応液を冷却後、触媒をろ過し、エタノールで洗浄した。ろ液中の溶媒を減圧濃縮し、トルエンを加えて再度濃縮することにより、シスとトランスの異性体混合物として 4- (2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキサンカルボン酸エチルを 600 mg 得た (収率 100%, 融点の低い結晶、cis:trans = 63:37)。
- 20
- 25

実施例 17

300 mL オートクレープに 4- (2-ピロリドン-1-イル) 安息香酸 (20 g, 0.097 mol)、5 % ロジウム炭素触媒 (6.89 g, 1.5%mol)、メタノール (200 mL) を仕込み、水素圧 9 atm で室温下 24 時間攪拌した。(変換率 >99%, cis:trans =

75:25)。反応液を 100ml まで濃縮し、濃塩酸(11g)で pH 2 としたのち、クロロホルム(100mL)で 3 回抽出した。有機層をあわせて飽和食塩水(100mL)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ過後、溶媒を減圧留去した。トルエンを加え、析出する結晶をろ取り、50℃で終夜送風乾燥後、4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸を得た (19.3 g, 93.7%, cis:trans = 65:35)。

実施例 18

300mL オートクレープに 4-(2-ピロリドン-1-イル)安息香酸(4.0g, 0.0195mol)、5%ロジウム炭素触媒(2.8g, 3.0%mol)、メタノール(80mL)を加え、水素圧 50atm で室温下 5 時間攪拌した(変換率 >99%, cis:trans = 50:50)。反応液を冷却後、触媒をろ過し、メタノールで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、得られた結晶を冷却したメタノールで洗浄し、シスとトランスの異性体混合物として 4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸を得た (3.4 g, 82.5%, cis:trans = 79:21)。さらに、3.0g をメタノール 15mL に加熱溶解後、冷却して得られた結晶を冷却したメタノールで洗浄し、cis-4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸(700 mg, >99% de)を得た。cis-4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸は X 線結晶構造解析で立体構造を明らかにした。

mp: 188°C

実施例 19

(1) 4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸(3.0 g, 0.014 mol)にメタノール 30 mL (10 V/W)と濃硫酸 0.3 g (0.1 W/W)を加え、18 時間加熱還流した。HPLC により反応終了を確認後、反応液を 10℃に冷却した。重曹(粉末)を加え、発泡が停止した後、メタノールを減圧留去した。残渣に酢酸エチルと飽和食塩水を加えて抽出後硫酸マグネシウムで処理し、減圧濃縮により得られた結晶をヘキサンで集めた。結晶を 50℃で送風乾燥し、4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸メチル (2.78 g, 86.9%)を得た。

(2) 4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸メチル

(1.0g, 0.0044 mol, シスとトランスの異性体混合物、cis:trans = 72:28) にメタノール(5.0mL, 5V/W)とナトリウムメトキシド (28% in MeOH, 2.57g)を加え、3 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、水 (0.5mL) を加え室温で 30 分攪拌した。続いて、濃塩酸で pH 1~2 とした後、メタノールを減圧留去し、残渣に水を加えて結晶をろ別し、冷水(20mL)で洗浄した。結晶を 50°C で送風乾燥し、粗結晶 900mg (0.00425mol, 95.6%, cis:trans = 12:88)を得た。粗結晶を水 6mL とメタノール 1mL に加熱溶解し、冷却して得られた結晶をろ別することにより、trans-4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸 (625 mg, >99%de)を得た。

IR: ν = 2935, 1716, 1633 cm^{-1}

(3) 4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸メチル (1.4 g, 0.0062 mol, cis:trans = 1:2) をジメチルアセトアミドに溶解し、室温でヘキサメチルジシラザンナトリウム (1.0 M in テトラヒドロフラン、7.5 mL)を加え、1 時間攪拌した。反応液に水(1.4 mL)を加え、室温で 10 分攪拌後、反応液を HPLC により定量し、trans-4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸(1.37 g, 0.0065 mol, cis:trans = 2:98, 103 %)を得た。

実施例 20

(1) 4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸(2.0 g, 0.0095 mol)にエタノール 30mL (10 V/W)と濃硫酸 0.4g (0.2 W/W)を加え、3.5 時間加熱還流後、HPLC にて反応終了を確認した。反応液を 10°C に冷却し、重曹(粉末)を加え、発泡が停止した後、エタノールを減圧留去した。残渣に酢酸エチルと飽和食塩水を加えて抽出後硫酸マグネシウム処理、減圧濃縮により 4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸エチル (oil, 2.30 g, 101.5 %)を得た。

(2) 4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸エチル (1.0g, 0.0044 mol, cis:trans = 72:28) にエタノール(5.0mL, 5V/W)とナトリウムメトキシド (0.90 g, 0.013 mol)を加え、室温で 18 時間攪拌する。反応液を HPLC により定量し、trans-4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸(746 mg, 0.0035 mol, 80.5 %)を得た。

実施例 2 1

(1) 4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸 (21.1 g, 0.10 mol, trans:cis = 45:55) にエタノール (105.5 mL, 5V/W) と塩化チオニル (13.1 g, 0.11 mol) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、減圧留去し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。水層をクロロホルムで再抽出し、有機層を合わせて飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸エチルの溶液を得た。硫酸マグネシウムをろ別した溶液を分割して、4分の1を次工程に使用した。

(2) 上記の 4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸エチルの溶液を減圧濃縮し、テトラヒドロフラン (18 mL) と水 (900 mg, 0.05 mol) を加えた溶液を、 t -ブトキシカリウム (5.6 g, 0.05 mol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (18 mL) に室温で滴下した。30 分後、4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸エチルの消失を確認後 (反応中の組成比は trans:cis = 93:7)、反応液に水を加え、塩酸で中和し、テトラヒドロフランを減圧留去した。濃縮残渣に食塩を加えてから塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後、減圧留去して得られた固体をトルエン中で温浸し、ろ別後、送風乾燥して trans-4-(2-ピロリドン-1-イル)シクロヘキシルカルボン酸 (4.31g, 収率 82.0%, (1) からの収率, trans:cis = 97.4:2.6) を得た。

実施例 2 2

(1) 1L オートクレープに 4-アミノ安息香酸エチル (33.0g, 0.20mol)、5% ロジウム炭素触媒 (16g, 1.5%mol)、エタノール (330mL)、酢酸 (16mL) を加え、80°C、水素圧 7atm で 20 時間攪拌した。反応液を冷却後、触媒をろ過し、メタノール (110 mL) で洗浄した。ろ液を減圧濃縮し、シスとトランスの異性体混合物として 4-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルを得た。

(2) (1) で得られた 4-アミノシクロヘキサンカルボン酸エチルの残渣 (Net 33 g (0.2 mol)) をトルエン (165 mL)、水 (165 mL) に溶解し、炭酸ナトリウム (31.8 g, 0.3 mol) を加えた。10°C 以下で、ベンジルオキシカルボニル

ロリド (34.1 g, 0.2 mol) を 30 分かけて滴下し、水を加えて塩を溶解し、分液した。水層を酢酸エチルを用いて再抽出し、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮することにより、4-ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキサニカルボン酸エチル (60.17 g、収率 98.5%) を油状物として得た。

5 IR : ν = 3346, 1710 cm^{-1}

MS: m/z = 306 $[(M+1)^+]$

(3) テトラヒドロフラン (111 mL) に氷冷下、*t*-ブトキシカリウム (11.22 g, 0.103 mol) を加え、10°C以下でテトラヒドロフラン (32 mL) に溶解した 4-ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキサニカルボン酸エチル (15.79 g, 0.0517 mol) を滴下した。5°Cで水 (1.8 g, 0.103 mol) のテトラヒドロフラン (79 mL) 溶液を 40 分かけて滴下した。2 時間後、10%塩酸 (35 mL) 加えて中和し、テトラヒドロフランを濃縮した。残渣に酢酸エチル (100 mL)、テトラヒドロフラン (30 mL)、10%塩酸 (2 mL) および水 (80 mL) を加えて 50°Cに加熱し、分液した。水層を酢酸エチル (80 mL) で再抽出し、有機層を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した (trans/cis = 86 : 14)。残渣にイソプロピルアルコール (32 mL) 及びイソプロピルエーテル (128 mL) 加えて結晶を析出させ、濾取、乾燥後、trans-4-ベンジルオキシカルボニルアミノシクロヘキサニカルボン酸 7.31 g (52.7%) を得た (trans/cis = 99.9 : 0.1)。

15 IR : ν = 3306, 1684, 1541 cm^{-1}

20 MS: m/z = 278 $[(M+1)^+]$

実施例 23

(1) 300mL オートクレーブに 4-*t*-ブトキシカルボニルアミノ安息香酸エチル (33.0g, 0.20mol)、5%ロジウム炭素触媒 (16g, 1.5%mol)、エタノール (50mL)、酢酸 (16mL) を仕込み、80°C、水素圧 10atm で 5 時間攪拌した。反応液を冷却後、触媒をろ過し、エタノール (20 mL) で洗浄し、ろ液を減圧濃縮して、シスとトランスの異性体混合物として 4-*t*-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサニカルボン酸エチルエステルを得た。

(2) テトラヒドロフラン (40 mL) に氷冷下、*t*-ブトキシカリウム (4.22 g, 37.6 mmol) を仕込み、10°C以下でテトラヒドロフラン (16 mL) に溶解した 4-

5 t-ブトキシカルボニルアミノシクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (5.07 g, 18.8 mmol)を滴下した。-10℃で水 (0.68 g, 37.6 mmol)のテトラヒドロフラン (66 mL)溶液を55分かけて滴下した。徐々に室温に昇温して22時間攪拌した後、10%塩酸水 (14 mL)加えて中和し、テトラヒドロフランを濃縮した。残渣にジクロロメタン (50 mL)、10%塩酸 (2 mL)および水 (50 mL)を加えて分液した。水層をジクロロメタン (50 mL)で再抽出し、有機層を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した (trans/cis = 83:17)。残渣に酢酸エチル (2.5 mL)、イソプロピルエーテル (15 mL)加えて結晶を析出させ、濾取、乾燥後、trans-4-Bocアミノシクロヘキサンカルボン酸 2.94 g (64.3%)を得た (trans/cis = 99.9:0.1)。母液を濃縮し、酢酸エチル (0.5 mL)、イソプロピルエーテル (10 mL)加えて結晶を析出させ、濾取、乾燥後、二番晶 0.83 g (18.2%: trans/cis = 40:60)を得た。

IR : ν = 1683, 1516 cm^{-1}

MS : m/z = 244 [(M+1)⁺]

15 実施例 24

4-ヒドロキシ安息香酸 (10g, 0.72 mol)を酢酸エチル(100 mL, 10 V/W)に懸濁し、室温下臭素 (11.6 g, 0.072 mol)を滴下した。室温で19時間攪拌後、反応液を濃縮し、白色結晶性残渣を得た。得られた残渣に塩化メチレンを加え、塩化チオニル (12.9 g, 0.109 mol)、ジメチルホルムアミド (0.26 g, 0.004 mol)を順次室温下加えた。反応液を1.5時間加熱還流し、溶媒を減圧下留去することにより対応する酸クロリドを得た。調製した酸クロリドを塩化メチレン (79 mL, 8V)に溶解し、氷冷下、モルホリン (15.8 g, 0.181 mol)を20℃以下で滴下した。反応終了を確認後、溶媒を減圧濃縮し、濃縮残渣に水 (31 mL, 3.1V/W)を加え、減圧下濃縮した。有機溶媒が留去されないことを確認後、メタノール (79 mL, 8V)を加えて懸濁し、10%塩酸でpH = 2に調整した。氷冷下2時間攪拌した後、析出晶を濾取し、ろ液のpHが中性となるまで結晶を水で洗浄し、結晶を減圧下50℃で乾燥することで、3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 (4-モルホリニル)アミドを16.8 g得た。収率81.3%(理論量: 20.72 g)、純度98.7 area%、含量97.5%。

mp : 216–218°C

実施例 2 5

3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 (4-モルホリニル) アミド (150 g, 0.524 mol)、シアン化亜鉛 (44.23 g, 0.341 mmol)、亜鉛 (0.90 g, 14 mmol)、5% パラジウム炭素 (44.6 g, 0.021 mmol) をジメチルアセトアミド (1500 mL) に懸濁後、窒素バブリングを 35 分行った。その後、トリフェニルホスフィン (22.0 g, 0.084 mmol) を窒素気流下に仕込み、反応混合物を 120°C に加熱し、4 時間攪拌した。25°C まで冷却し、終夜攪拌を行なった後、室温にて不溶物をろ過した。ジメチルアセトアミド 1 V (150 mL) で活性炭を洗浄した。この後の処理は先の溶液を 5 等分したものをを用いた。溶媒をジメチルアセトアミドが 2 V 残存するように留去した。トルエン (180 mL、6 V) を加え、続いて濃塩酸 (0.71w、21.3 g) を 30°C 以下で滴下し、25°C で窒素バブリングを 1 時間行なった。トルエンをシアン化水素濃度が 50ppm 以下となるまで留去した (20 mmHg)。市水 (5.4V、163mL) を加えて、さらに 37%ホルマリン (17 mL、2 当量) を室温で加えた。終夜攪拌した後、気相中のシアン化水素量を確認したところ検知管で 5ppm であった。37%ホルマリン (17 mL、2 当量) を加え、35°C で 1 時間攪拌し、気相中のシアン化水素量を確認したところ検知管で 1ppm 以下であった。氷冷 (4°C) 1 時間の後、結晶を濾取し、水 (6 V、180 mL) で洗浄し、5%重曹水 (1 V、30 mL) で洗浄し、更に水 (2 v、60m l) で洗浄した (pH=7)。湿体をアセトン (1.5 V、45 mL) に懸濁し、還流下 0.5 時間攪拌し、徐冷、氷冷下 5°C で 1 時間攪拌し、ろ過した。結晶を 0.5V のアセトン 15 mL で洗浄し、コニカル乾燥して 3-シアノ-4-ヒドロキシ安息香酸 (4-モルホリニル) アミドを 20.06 g、収率 82.4% 得た (含量 98.1%)。

mp : 238–240°C

実施例 2 6

亜鉛末 (78 mg, 1.2 mmol) をジメチルアセトアミド (5.7 mL) に懸濁し、窒素気流下、室温にて臭素 (20 μ l, 0.4 mmol) を加えた。臭素の色が消えるまで (15~25 分) 攪拌した後、3-ブロモ-4-ヒドロキシ安息香酸 (4-モルホリニル) アミド (572 mg, 2 mmol)、シアン化亜鉛 (118 mg, 1.0 mmol)、5% パ

ラジウム炭素 (170 mg, 0.08 mmol)、トリフェニルホスフィン (84 mg, 0.32 mmol)を加え、減圧脱気、窒素導入を5回繰り返した。内温 120℃で1時間加熱し、転化率が99%であることをHPLCにより確認した。25℃まで冷却し、不溶物をろ過して、3-シアノー-4-ヒドロキシ安息香酸(4-モルホリニル)アミドを得た。HPLCにより収量を測定した結果、453 mg (97.6%) だった。

実施例 27

3-シアノー-4-ヒドロキシ安息香酸(4-モルホリニル)アミド (10 g, 43.1 mmol)、ヨウ化ナトリウム (3.2 g, 21.3 mmol)、炭酸カリウム (17.9 g, 129 mmol)、塩化テトラメチルアンモニウム (0.47 g, 4.29 mmol)をアセトン (125 mL)、水 (15 mL)に懸濁し、1時間還流した。30℃まで冷却し、クロロ酢酸 (8.1 g, 86.2 mmol)を加えた。5時間還流させた後、30℃まで冷却し、炭酸カリウム (11.9 g, 86.2 mmol)、クロロ酢酸 (8.1 g, 86.2 mmol)を順次加えた。3時間還流させた後、30℃まで冷却し、炭酸カリウム (11.9 g, 86.2 mmol)、クロロ酢酸 (8.1 g, 86.2 mmol)を順次加えた。3時間還流させた後、水 (140 mL, 14 V)を加え、40℃以下で濃塩酸 (35 mL, 0.40 mol)を加えた。20℃で、1時間攪拌し、析出晶を濾取した。コニカル乾燥後、3-シアノー-4-カルボキシメトキシ安息香酸(4-モルホリニル)アミドを11.6 g (93.0%、含量96.6%) 得た。

mp : 205-206℃

実施例 28

3-シアノー-4-カルボキシメトキシ安息香酸(4-モルホリニル)アミド (10 g, 0.0345 mol) をジクロロメタン (50 mL) に懸濁し、N-メチルモルホリン (3.79 mL, 0.0345 mol) を加えて溶解させた。氷冷下、塩化チオニル (2.8 mL, 0.0396 mol) を加え、室温で一晩攪拌した。2-アミノ-5-クロロピリジン (4.87g, 0.0379 mol) とピリジン (6.10 mL, 0.0758 mol) の塩化メチレン (150 mL) 溶液を氷冷し、調製した酸クロリド液を適下した。30分間室温で攪拌後、反応液を10%塩酸、水、飽和重曹水、水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して3-シアノー-4-(5-クロロピリジン-2-イルアミノカルボニルメトキシ)安息香酸(4-モルホリニル)アミド 13.3 g (96%) を

得た。

実施例 29

3-シアノー4-カルボキシメトキシ安息香酸 (4-モルホリニル) アミド (10 g, 34.5 mmol) をジクロロメタン (50 mL, 5 V) に懸濁し、塩化チオニル (5 mL, 8.2 g, 68.5 mmol)、ジメチルホルムアミド (0.13 mL, 126 mg, 1.72 mmol) を順次室温下加えた。反応液を還流条件にて 2 時間攪拌し、酸クロライドを調製した。このものを氷冷下、2-アミノ-5-クロロピリジン (8.8 g, 68.5 mmol) およびピリジン (11.1 mL, 10.9 g, 0.14 mol) のジクロロメタン (150 mL) 溶液中に 15°C 以下で 6 時間かけて滴下した。HPLC にて反応終了を確認後 (約 5 分)、反応液を 10% 塩酸、水、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液、水 (各 50 mL) の順に洗浄した後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。得られたろ液を外浴 40-50°C にて減圧濃縮した。このものに対し、テトラヒドロフラン (50 mL) を加え置換濃縮を行うことにより、3-シアノー4-(5-クロロピリジン-2-イルアミノカルボニルメトキシ) 安息香酸 (4-モルホリニル) アミドの残渣を得た。

得られた 3-シアノー4-(5-クロロピリジン-2-イルアミノカルボニルメトキシ) 安息香酸 (4-モルホリニル) アミドの濃縮残渣をテトラヒドロフラン (70 mL, 5V/W) に懸濁し、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー 7-エン (5.7 mL, 6.3 g, 41.4 mmol) を加えて 70 °C で約 4 時間加熱した。その後、35°C まで冷却し、水 (210 mL, 15 V/W) を 1.5 時間かけて滴下、さらに 30 分間室温で攪拌した。析出晶をろ別し、結晶を水およびテトラヒドロフランの混合溶媒 (H₂O/THF = 3/1, 70 mL, 5 V/W) で洗浄後、50°C にて減圧乾燥させることにより、3-アミノ-5-(モルホリニル-4-イルカルボニル)-N-(5-クロロピリジン-2-イル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (10.0 g, 収率 72.1%, 純度 100%) を得た。(補正収率: 76%)

IR: ν = 3306, 1655, 1629, 1572, 1522, 1452, 1378 cm⁻¹

MS: m/z = 401 [(M+1)⁺]

実施例 30

3-シアノー4-ヒドロキシ安息香酸 (4-モルホリニル) アミド (10 g,

43.1 mmol)、炭酸カリウム (6.55 g, 47.3 mmol) をジメチルホルムアミド (30 mL) に懸濁し、室温下、プロモ酢酸メチル (4.28 mL, 45.3 mmol) を加えた。50°C で1時間反応させた後、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エン (6.54 g, 43.1 mmol) 加えて 70°C に昇温した。終夜攪拌後、10%塩酸 (33 mL)、水 (150 mL)、酢酸エチル (150 mL) に分配した。酢酸エチル (100 mL) で水層を2回再抽出した後、重曹で pH=5 に調整してさらに水層を酢酸エチル (100 mL) を用いて 5 回再抽出した。有機層を合わせて重曹水と食塩水の混合物で洗浄した。水層を酢酸エチル (100 mL) で二回再抽出した。有機層を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣に酢酸エチル (10 mL) とヘキサン (30 mL) を加えて析出した結晶を濾取した。コニカル乾燥後、3-アミノ-5-(モルホリニル-4-イルカルボニル)-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル 9.74 g (74.2%) を得た。

IR: $\nu = 1702, 1638, 1607 \text{ cm}^{-1}$

MS: $m/z = 218 [(M+1)^+]$

実施例 3 1

300mL 4頸コルベんに trans-4-(2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシルカルボン酸 (7.9g, 0.037 mol) を氷冷下塩化メチレン (50mL、5 V/W) に懸濁し、塩化チオニル (4.9 g, 0.041 mol) を滴下後、10-20°C で30分間攪拌した。原料の消失を確認後、反応液を減圧下留去し、trans-4-(2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシルカルボン酸の酸クロリド体を得た。一方、3-アミノ-5-(モルホリニル-4-イルカルボニル)-N-(5-クロロピリジン-2-イル) ベンゾフラン-2-カルボキサミド (10 g, 0.025 mol) を塩化メチレン (50 mL、5 V/W) 及びピリジン (9.9 g, 0.125 mol) に懸濁し、塩化メチレン (50 mL、5 V/W) に懸濁した trans-4-(2-ピロリドン-1-イル) シクロヘキシルカルボン酸の酸クロリド体を 10°C 以下で滴下した。同温で25分間攪拌して反応終了を確認後、反応液に水 (50 mL、5 V/W) を加え、分液した。有機層を10%塩酸 (100 mL、10 V/W) で洗浄後、有機層をろ過し、ろ液を濃縮した。得られた濃縮残渣にエタノール (10mL、1V/W) を加え、置換濃縮を行い、得られた濃縮残

5 渣にエタノール (96 mL、9.6 V/W) および精製水 (24 mL、2.4 V/W) を加え、加熱還流下完溶を確認した。65°C 以上で精製水 (72 mL、7.2 V/W) を加え、トランスー5ー (モルホリンー4ーイルカルボニル)ー3ー [4ー (2ーオキソーピロリジニンー1ーイル) シクロヘキシルカルボニルアミノ]ーNー (5ークロロピリジンー2ーイル) ベンゾフランー2ーカルボキサミドの水和物を接種した。結晶の析出を確認後、2時間かけて30°C まで冷却し、更に晶析液を10°C 以下に冷却後、析出晶をろ取り精製水でろ液のpHが7となるまで結晶を洗浄した。得られた結晶を40°C で送風乾燥させることによりトランスー5ー (モルホリンー4ーイルカルボニル)ー3ー [4ー (2ーオキソーピロリジニンー1ーイル) シクロヘキシルカルボニルアミノ]ーNー (5ークロロピリジンー2ーイル) ベンゾフランー2ーカルボキサミドの水和物を14.7 g 得た。収率96.4% (理論量: 15.27 g (水和物として計算))

IR : $\nu = 3266, 1707, 1635, 1527, 1492, 1462 \text{ cm}^{-1}$

15 晶析液をろ取して得られた湿結晶を 80°C で減圧下乾燥することによりトランスー5ー (モルホリンー4ーイルカルボニル)ー3ー [4ー (2ーオキソーピロリジニンー1ーイル) シクロヘキシルカルボニルアミノ]ーNー (5ークロロピリジンー2ーイル) ベンゾフランー2ーカルボキサミド (I 型無水物) を得た。

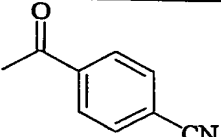
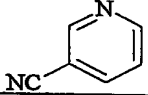

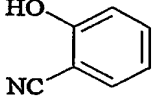
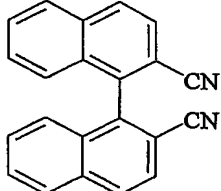
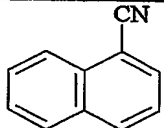

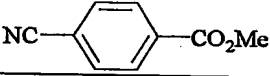
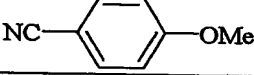
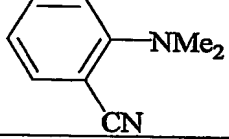
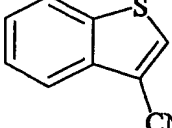
IR : $\nu = 2857, 1703, 1670, 1644, 1577, 1541 \text{ cm}^{-1}$

MS : $m/z = 594 [(M+1)^+]$

20 mp : 253–255°C

実施例 3 2ー4 2

対応臭化化合物を実施例 2 6 と同様に処理することにより下記表記載の化合物を得た。

実施 例 番号	生成物	方法 収率	物理恒数等
3 2		A 82%	粉末 MS:m/z = 145 [M ⁺]
3 3		A 63%	粉末 MS:m/z = 105 [(M+1) ⁺]
3 4		B 65%	粉末 MS:m/z = 119 [(M+1) ⁺]
3 5		B 60%	粉末 MS:m/z = 119 [M ⁺]
3 6		C 98%	粉末 MS:m/z = 305 [(M+1) ⁺]
3 7		D 92%	粉末 MS:m/z = 153 [M ⁺]
3 8		A 94%	粉末 MS:m/z = 171 [M ⁺]
3 9		A 97%	粉末 MS:m/z = 161 [M ⁺]
4 0		D 89%	粉末 MS:m/z = 133 [M ⁺]
4 1		D 93%	油状物 MS:m/z = 145 [M ⁺]
4 2		D 89%	粉末 MS:m/z = 159 [M ⁺]

方法A : Br₂ (0.2 当量), Zn(CN)₂ (0.6 当量), Pd/C (4 mol%), PPh₃ (0.16 当量), Zn (0.4 当量), 80°C, 4-5 時間

5 方法B : Br₂ (0.4 当量), Zn(CN)₂ (0.5 当量), Pd/C (8 mol%), PPh₃ (0.32 当

量), Zn (1.2 当量), 125°C, 4 時間

方法C : Br₂ (0.4 当量), Zn(CN)₂ (1.0 当量), Pd/C (8 mol%), dppf (0.32 当量), Zn (0.8 当量), 120°C, 15 時間

方法D : Br₂ (0.2 当量), Zn(CN)₂ (0.6 当量), Pd/C (4 mol%), PPh₃ (0.16 当量), Zn (0.4 当量), 115°C, 2-8 時間

5

産業上の利用可能性

本発明によれば、活性化血液凝固第X因子阻害剤として有用なベンゾフラン誘導体もしくはピリドフラン誘導体又はそれらの薬理的に許容しうる塩を効率的に製造することができる。

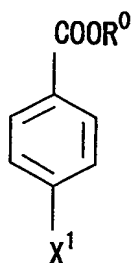
10

請求の範囲

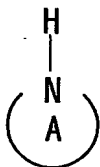
1.

(A)

5 1) - a) 一般式 [I I] :

(式中、 R^0 は水素原子もしくは低級アルキル基、 X^1 は脱離基を表す。)

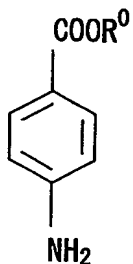
で示される化合物と一般式 [I I I] :



(式中、環Aは含窒素複素環式基を表す。)

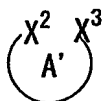
で示される化合物とを反応させるか、

10 1) - b) 一般式 [I V] :



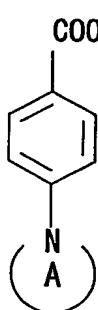
(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物と一般式 [V] :

(式中、基A'は含窒素複素環式基から窒素原子を除いた基を表し、 X^2 及び X^3 は脱離基を表す。)

で示される化合物とを反応させ、

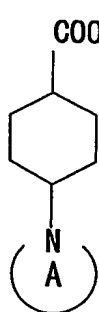
2) 得られる一般式 [V I] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

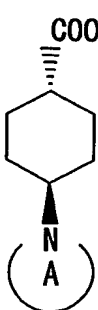
で示される化合物を接触還元し、

5 3) 得られる一般式 [V I I] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物の COOR^0 がカルボキシル基である場合は低級アルキルエステル化したのち異性化して一般式 [V I I I] :

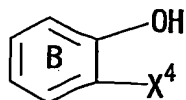


(式中、 R^{00} は水素原子もしくは低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

10 で示される トランス型化合物を得、一方、

(B)

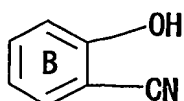
1) 一般式 [I X] :



(式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環もしくはピリジン環、 X^4 は脱離基を表す。)

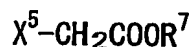
で示される化合物をシアノ化し、

5 2) 得られる一般式 [X] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

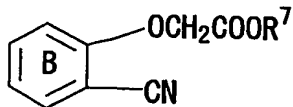
で示される化合物と一般式 [X I] :



(式中、 R^7 は水素原子またはエステル残基、 X^5 は脱離基を表す。)

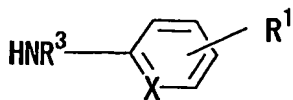
で示される化合物とを反応させ、

10 得られる一般式 [X I I] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

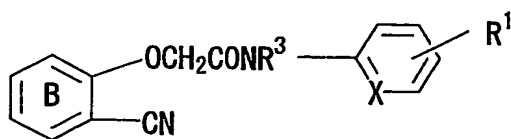
で示される化合物の R^7 がエステル残基の場合は水素原子としたのち一般式 [X I I I] :



(式中、 R^3 は水素原子もしくは低級アルキル基、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、Xは式： $-N=$ もしくは $-CH=$ を表す。)

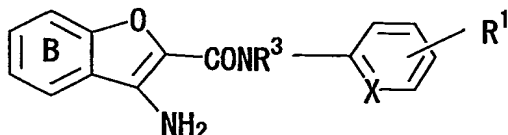
で示される化合物とを反応させ、

15 3) 得られる一般式 [X I V] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

5 で示される化合物を閉環させて一般式 [XV] :



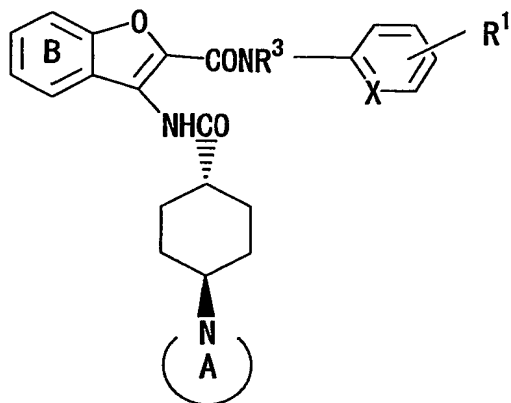
(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物を得、

(C)

化合物 [XV] と化合物 [VIII] もしくはその反応性誘導体とを反応させることを特徴とする一般式 [I] :

10



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物またはその塩の製法。

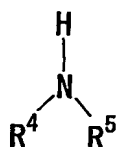
2. 一般式 [II'] :



(式中、環Cは置換されていてもよい芳香族環、X¹は脱離基を表す。)

15

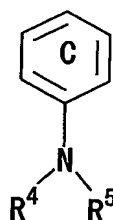
で示される化合物と一般式 [III'] :



(式中、式：NR⁴R⁵は置換されていてもよいアミノ基もしくは含窒素複素環式基を表す。)

で示される化合物とを固相に担持されたV I I I族金属化合物存在下に反応させることを特徴とする一般式 [V I '] :

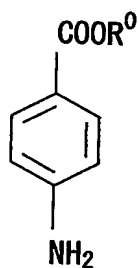
5



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物の製法。

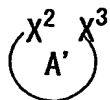
3. 一般式 [I V] :



(式中、R⁰は水素原子もしくは低級アルキル基を表す。)

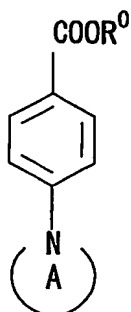
で示される化合物と一般式 [V] :

10



(式中、基A' は含窒素複素環式基から窒素原子を除いた基を表し、X²及びX³は脱離基を表す。)

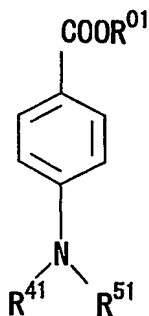
で示される化合物とを反応させることを特徴とする一般式 [V I] :



(式中、 R^0 は水素原子もしくは低級アルキル基、環Aは含窒素複素環式基を表す。)

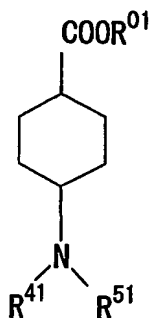
で示される化合物の製法。

5 4. 一般式 [V I''] :



(式中、 R^{01} は水素原子、式： $NR^{41}R^{51}$ は置換されたアミノ基もしくは含窒素複素環式基を表す。)

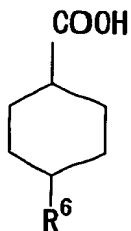
で示される化合物を、中性から弱塩基性の条件下、低加圧にて接触還元することを特徴とする一般式 [V I I''] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

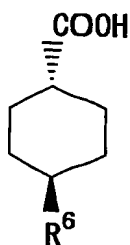
で示される化合物の製法。

5. 一般式 [V I I'] :



(式中、 R^6 は置換基を表す。)

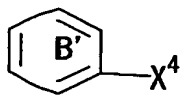
5 で示される化合物のカルボン酸誘導体のシス体またはシス体およびトランス体の混合物をアルカリ金属アルコキシド又はアルカリ金属アミドの存在下異性化することを特徴とする一般式 [V I I I'] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

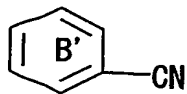
で示されるトランス型化合物またはそのカルボン酸誘導体の製法。

6. 一般式 [I X'] :



10 (式中、環 B' は置換されていてもよい芳香族環、 X^4 は脱離基を表す。)

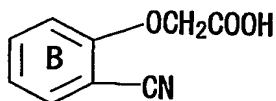
で示される化合物を固相に担持された V I I I 族金属化合物存在下シアノ化することを特徴とする一般式 [X'] :



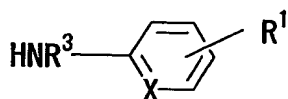
(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物の製法。

15 7. 一般式 [X I I'] :

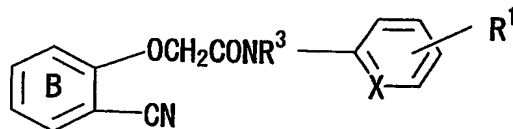


(式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環もしくはピリジン環を表す。)
で示される化合物と一般式 [X I I I] :



5 (式中、R³は水素原子もしくは低級アルキル基、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、または低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、Xは式：-N=もしくは-CH=を表す。)

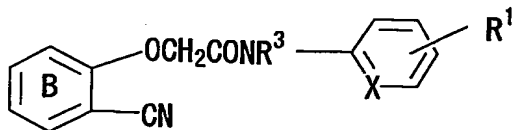
で示される化合物との反応において、予め弱塩基を添加して一旦化合物 [X I I'] の塩を形成後ハロゲン化剤で処理して酸クロリドを形成し、引き続き化合物 [X I I I] と反応させることを特徴とする一般式 [X I V] :



10

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)
で示される化合物の製法。

8. 一般式 [X I V] :



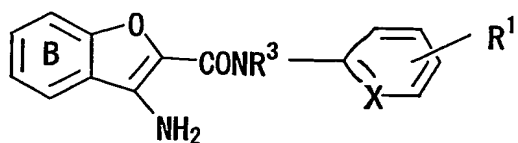
15

(式中、環Bは置換されていてもよいベンゼン環もしくはピリジン環、R³は水素原子もしくは低級アルキル基、R¹は水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、シアノ基、または低級アルキル基で置換されていてもよ

いアミノ基、Xは式： $-N=$ もしくは $-CH=$ を表す。）

で示される化合物を閉環させることを特徴とする一般式 [X V] :

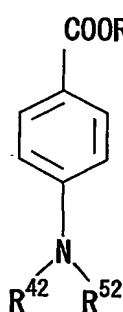
5



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物の製法。

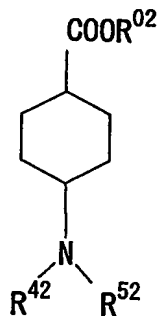
9. 一般式 [V I' ' '] :



10

(式中、 R^{02} は低級アルキル基、式： $NR^{42}R^{52}$ は置換されたアミノ基もしくは含窒素複素環式基を表す。)

で示される化合物を、低加圧にて接触還元することを特徴とする一般式 [V I' ' '] :

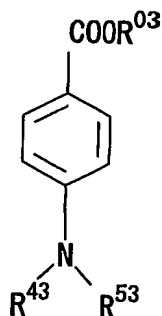


15

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

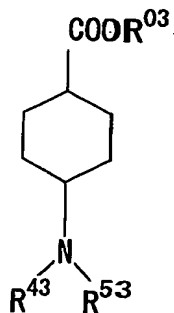
で示される化合物の製法。

10. 一般式 [VI'''''] :



(式中、R⁰³は低級アルキル基、式：NR⁴³R⁵³は非置換アミノ基を表す。)

で示される化合物を、中性から弱酸性の条件下、低加圧にて接触還元することを
5 特徴とする一般式 [VII'''''] :



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物の製法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009488

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D405/14, 405/12, C07C229/48, 227/16, 211/45, 209/04, 253/14, 255/49//C07D307/85, 333/68, 213/81, 213/85

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D405/14, 405/12, C07C229/48, 227/16, 211/45, 209/04, 253/14, 255/49//C07D307/85, 333/68, 213/81, 213/85

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/CASREACT/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	DJAKOVITCH, L. et al., Amination of aryl bromides catalyzed by supported palladium, Journal of Organometallic Chemistry, 1999, Vol.592, No.2, pages 225 to 234, page 226, Scheme 1	2 1
X A	WO 99/14191 A1 (BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC.), 25 March, 1999 (25.03.99), Page 14, Scheme 1 & US 6509359 B1	3 1
X A	JP 57-122062 A (Nippon Chemiphar Co., Ltd.), 29 July, 1982 (29.07.82), Page 3; example 1 (Family: none)	4, 9, 10 1



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 September, 2004 (17.09.04)

Date of mailing of the international search report
12 October, 2004 (12.10.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009488

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	INGOLD, K.U. et al., Cycloalkylmethyl radicals, Part 3, Dynamic stereochemistry of axial and equatorial cyclohexylmethyl and 4-alkylcyclohexylmethyl radicals, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry, 1972-1999, (1986), No.8, p.1337-44	5 1
X A	JP 2001-039938 A (Tosoh Corp.), 13 February, 2001 (13.02.01), Par. Nos. [0019], [0033] to [0035]; example 1 (Family: none)	6 1
X Y A	VITI, G. et al., Synthesis of new arylbenzofurodiazepin-6-ones, Journal of heterocyclic Chemistry, 1990, Vol.27, No.5, p.1369-75, page 1369, Scheme 1	8 7 1
Y A	HARRISON, C.R. et al., Preparation of alkyl chlorides, acid chlorides, and amides using polymer-supported phosphines and carbon tetrachloride: mechanism of these reactions, Journal of Organic Chemistry, 1983, Vol.48, No.21, p.3721-8, page 3727, left column (b)	7 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009488

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009488

Continuation of Box No.III Observation where unity of invention is lacking

Invention 1: claim 1
Invention 2: claim 2
Invention 3: claim 3
Invention 4: claims 4, 9, and 10
Invention 5: claim 5
Invention 6: claim 6
Invention 7: claim 7
Invention 8: claim 8

The invention 1 relates to a process for producing a compound represented by the general formula [I]. On the other hand, the inventions 2-8 each relates to a process for producing a compound having a general formula which involves an intermediate yielded in that process.

In view of the fact that the compound [XV] and the compound [VIII] each is known (see the following documents, etc.), it is considered that the "special technical feature" of the invention 1 resides in the synthesis in the final step of a compound represented by the general formula [I] by the reaction of the compound [XV] with the compound [VIII]. It is further considered that the "special technical feature" of each of the inventions 2-8 resides in the synthesis of a specific compound through a specific reaction.

Consequently, there is no technical relationship among the inventions 1-8 which involves one or more, identical or corresponding, special technical features. The inventions 1-8 are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

Therefore, the claims of this application are considered to involve the eight inventions, which are irrelevant to one another.

Documents:

- WO 99/14191 A1 (BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC.),
25 March, 1999 (25.03.99), p.14, Scheme 1
- VITI, G. et al, Synthesis of new arylbenzofurodiazepin-6-ones,
Journal of Heterocyclic Chemistry, 1990, Vol.27, No.5, p.1369-75;
p.1369 Scheme 1

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D405/14, 405/12, C07C229/48, 227/16, 211/45, 209/04, 253/14, 255/49//C07D307/85, 333/68, 213/81, 213/85

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D405/14, 405/12, C07C229/48, 227/16, 211/45, 209/04, 253/14, 255/49//C07D307/85, 333/68, 213/81, 213/85

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1926-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2004年
日本国実用新案登録公報	1996-2004年
日本国登録実用新案公報	1994-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/CASREACT/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	DJAKOVITCH, L. et al, Amination of aryl bromides catalyzed by supported palladium, Journal of Organometallic Chemistry, 1999, Vol. 592, No. 2, p. 225-234, 第226頁Scheme1. 参照	2 1
X A	WO 99/14191 A1 (BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC.) 1999. 03. 25, 第14頁 Scheme1参照 & US 6509359 B1	3 1
X A	JP 57-122062 A (日本ケミファ株式会社) 1982. 07. 29, 第3頁実施例1参照 (ファミリーなし)	4, 9, 10 1

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 09. 2004

国際調査報告の発送日

12.10.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

安川 聡

4C

3039

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	INGOLD, K. U. et al, Cycloalkylmethyl radicals. Part 3. Dynamic stereochemistry of axial and equatorial cyclohexylmethyl and 4-alkylcyclohexylmethyl radicals, Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry, 1972-1999, (1986), No. 8, p. 1337-44,	5 1
X A	JP 2001-039938 A (東ソー株式会社) 2001.02.13, 【0019】, 【0033】 - 【0035】 段落実施例1参照 (ファミリーなし)	6 1
X Y A	VITI, G. et al, Synthesis of new arylbenzofurodiazepin-6-ones, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1990, Vol. 27, No. 5, p. 1369-75, 第1369頁Scheme1参照	8 7 1
Y A	HARRISON, C. R. et al, Preparation of alkyl chlorides, acid chlorides, and amides using polymer-supported phosphines and carbon tetrachloride: mechanism of these reactions, Journal of Organic Chemistry, 1983, Vol. 48, No. 21, p. 3721-8, 第3727頁左欄(b)参照	7 1

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

特別ページ参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 の続き

- 発明 1 : 請求の範囲 1
- 発明 2 : 請求の範囲 2
- 発明 3 : 請求の範囲 3
- 発明 4 : 請求の範囲 4, 9, 10
- 発明 5 : 請求の範囲 5
- 発明 6 : 請求の範囲 6
- 発明 7 : 請求の範囲 7
- 発明 8 : 請求の範囲 8

上記発明 1 は、一般式[I]で示される化合物の製法に関しており、一方、上記発明 2-8 は、それぞれ、上記製法における中間体が包含される一般式を有する化合物の製法に関する。

化合物[XV]と化合物[VIII]がそれぞれ公知の化合物であることなどを考慮すると(下記文献等参照)、発明 1 の「特別な技術的特徴」は、最終工程で、化合物[XV]と化合物[VIII]を反応させて、一般式[I]で示される化合物を合成する点にあるものと認められる。そして、発明 2-8 は、それぞれ特定の反応により、特定の化合物を合成する点に「特別な技術的特徴」があると認められる。

よって、上記発明 1-8 は、それぞれ互いに、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にはなく、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

したがって、本願の請求の範囲には、上記 8 個の連関していない発明が含まれるものと認められる。

文献 :

- ・WO 99/14191 A1 (BIOCRYST PHARMACEUTICALS, INC.) 1999.03.25, 第14頁 Scheme1参照
- ・VITI, G. et al, Synthesis of new arylbenzofurodiazepin-6-ones, Journal of Heterocyclic Chemistry, 1990, Vol. 27, No. 5, p. 1369-75, 第1369頁Scheme1参照